

# **Komorbidität 'Cannabis und Psychose'**

## **auf dem Prüfstand -**

*Neuropsychologische und psychopathologische  
Untersuchung zur Differenzialdiagnostik bei  
Komorbidität von Cannabisabhängigkeit und  
psychotischer Störung*

Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Christian-Albrechts-Universität

zu Kiel

vorgelegt von

Jean Hermanns

Kiel

2010

Erstgutachter: Prof. Dr. Roman Ferstl

Zweitgutachter: Prof. Dr. Günter Köhnken

Tag der mündlichen Prüfung: 12.11.2010

Durch den zweiten Prodekan, Herrn Prof. Dr. Michael Düring,  
zum Druck genehmigt: 15.11.2010

# Danksagung

Bei allen, die mir bei der Fertigstellung dieser Arbeit geholfen haben bzw. diese ermöglicht haben, möchte ich mich an dieser Stelle ganz herzlich bedanken:

- Herrn Prof. Dr. Roman Ferstl für die Ermöglichung dieser Dissertation und - wie schon bei der Diplomarbeit vor mehr als 20 Jahren - für den gewährten großen Freiraum
- Herrn Dr. Christian Wiesner, ohne den das Forschungsprojekt 'Cannabis und Psychose' nicht zustande gekommen wäre und den man mit Fug und Recht als 'wissenschaftlichen Motor' des Projekts bezeichnen kann. Er hat sich als unermüdlicher Korrektor und Ideengeber, aber auch Motivator und Problemlöser mit geradezu psychotherapeutischer Qualität für mich erwiesen, wofür ich sehr dankbar bin
- Herrn H.J. Schwarz, dem Leitenden Chefarzt des Psychiatrischen Zentrums Rickling, und Herrn Claus von See, dem Geschäftsführer des Landesvereins für Innere Mission, für die Ermöglichung des Forschungsprojekts 'Cannabis und Psychose' auf Seiten des Psychiatrischen Zentrums
- Frau Dipl. Psych. Ninja Lüdi, geb. Raack, für die gemeinsame Arbeit an dem Forschungsprojekt, den Aufbau der Infrastruktur der Forschungsgruppe und die unermüdliche Betreuung der ersten Diplomanden
- den ehemaligen Diplomanden des Instituts für Psychologie der CAU Kiel und jetzigen Diplom-Psychologen Frau Christin Haselbeck, Frau Marite Manecke (Universität Maastricht), Herrn Stefan Schuldt, Herrn Timo Teegen und Frau cand. phil. Jasmin Kock für die testpsychologische Untersuchung von Probanden
- Frau Dipl. Psych. Heidi Eckert, Herrn Oberarzt Dr. Ralf Wimmer, Frau Dipl. Psych. Anja Kickstein, Frau Dipl. Psych. Kristina Petersen, Frau Dipl. Soz.päd. Jutta Hinz, Herrn Dipl. Päd. Kay Warkotsch, den Stationsteams 17 E, 12, 13 und Th 6 aus dem Psychiatrischen Zentrum Rickling für die Unterstützung bei der Rekrutierung der Probanden
- meiner Ehefrau Karin für das Korrekturlesen unter erschwerten Bedingungen sowie ihre unermüdliche Geduld, moralische und liebevolle Unterstützung
- meinem Sohn cand. phys. Sebastian Hermanns für das genaue Korrekturlesen, die phantastische Computerunterstützung und eine Reihe mathematisch-systematischer Hinweise
- und schließlich allen Patientinnen und Patienten des Psychiatrischen Zentrums Rickling, die an der Studie teilgenommen haben.



## Inhalt

1	Einleitung .....	1
2	Schizophrenie .....	6
2.1	Diagnostik bzw. Klassifikationen der Schizophrenie, Epidemiologie und Verlauf .....	6
2.2	(Neuro-)biologisch fundierte Störungshypothesen der Schizophrenie .....	12
2.2.1	Neuroanatomische Veränderungen bei Schizophrenen im Sinne einer enzephalopathischen Multisystemerkrankung mit frontotemporalem Schwerpunkt .....	12
2.2.2	Störungen der Neurotransmittersysteme .....	16
2.2.3	Genetische Faktoren .....	20
2.3	Neuropsychologische Befunde und Theorien zur Schizophrenie .....	25
2.3.1	Neuropsychologische Befunde zur Schizophrenie .....	26
2.3.2	Elektromagnetische und funktionell-bildgebende Befunde .....	30
2.3.3	Neuropsychologische Theorien zur Schizophrenie .....	36
3	Cannabisabhängigkeit .....	49
3.1	Definition, Klassifikation und epidemiologische Daten .....	49
3.2	Neurobiologische Aspekte der (Cannabis-)Abhängigkeit .....	54
3.2.1	Neurobiologische Befunde und Störungshypothesen zur Abhängigkeit .....	54
3.2.2	Neurobiologie des Konsums bzw. der Abhängigkeit von Cannabis .....	67
3.3	Neuropsychologische Befunde und Theorien .....	78
3.3.1	Neuropsychologische Defizite und Veränderungen bei Abhängigkeit .....	78
3.3.2	Neuropsychologische Modelle und Theorien von Abhängigkeit .....	81
4	Komorbidität Cannabisabhängigkeit und Psychose .....	93
4.1	Klassifikation, Epidemiologie und Psychopathologie der Komorbidität Cannabisabhängigkeit/-missbrauch und Psychose .....	93
4.1.1	Diagnostische und klassifikatorische Aspekte und Probleme bei Koinzidenz von Cannabiskonsum und psychotischen Symptomen .....	93
4.1.2	Epidemiologische Studien .....	95
4.1.3	Die Psychopathologie und das Problem der 'Cannabispsychose' .....	99
4.1.4	Einfluss des Cannabiskonsums auf Verlauf und Psychopathologie der Schizophrenie	104
4.2	Neurobiologische Studien, Befunde und Theorien .....	105
4.2.1	Der Einfluss genetischer Variablen .....	106
4.2.2	Neuroplastische, -chemische und pathophysiologische Aspekte .....	109
4.2.3	Der Zusammenhang von Endocannabinoidsystem und Psychosen .....	112
4.3	Neuropsychologische Befunde und Theorieansätze .....	114
5	Die kognitiven Domänen Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis und Exekutivfunktionen bei Schizophrenie, Cannabiskonsum sowie Komorbidität .....	121

5.1	Aufmerksamkeit .....	121
5.1.1	Kognitions- und neuropsychologische sowie -biologische Aspekte von Aufmerksamkeit .....	121
5.1.2	Störungen der Aufmerksamkeit bei Schizophrenen .....	127
5.1.3	Störungen der Aufmerksamkeit bei Cannabiskonsum .....	132
5.1.4	Störungen der Aufmerksamkeit bei Komorbidität von Cannabis(-konsum) und Psychose .....	136
5.2	Arbeitsgedächtnis .....	138
5.2.1	Modelle, Neuropsychologie und -biologie von Arbeitsgedächtnisprozessen.....	138
5.2.2	Störungen des Arbeitsgedächtnisses bei Schizophrenie .....	143
5.2.3	Auswirkungen akuten und chronischen Cannabiskonsums auf das Arbeitsgedächtnis .....	150
5.2.4	Arbeitsgedächtnisleistungen bei Komorbidität von Cannabismissbrauch und Psychose .....	155
5.3	Exekutivfunktionen .....	156
5.3.1	Neuropsychologische und -biologische Aspekte von Exekutivfunktionen, insbesondere bzgl. der Inhibition automatisierter Reaktionen und kognitiven Flexibilität.....	156
5.3.2	Störungen exekutiver Funktionen bei Schizophrenie .....	165
5.3.3	Störungen der exekutiven Funktionen unter Cannabiskonsum .....	171
5.3.4	Exekutivfunktionen bei Komorbidität von Cannabismissbrauch und Psychose .....	175
6	Ziele und Fragestellungen der Studie .....	177
7	Methoden.....	180
7.1	Design der Studie .....	180
7.2	Versuchspersonen.....	184
7.2.1	Rekrutierung der klinischen Stichproben .....	184
7.2.2	Rekrutierung der Kontrollgruppen .....	185
7.2.3	Beschreibung der Stichproben.....	186
7.3	Material .....	195
7.3.1	Wisconsin Card Sorting Test (WCST) .....	195
7.3.2	Der Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT) bzw. Stroop-Test .....	197
7.3.3	N-Back-Task .....	199
7.3.4	Der Aufmerksamkeits-Belastungstest d2 .....	200
7.3.5	Der Mehrfachwahl-Wortschatztest (MWT-B) .....	201
7.3.6	Beck Depressions-Inventar (BDI) .....	202
7.3.7	Hamilton-Depressions-Skala (HAMD) .....	203
7.3.8	State-Trait-Angstinventar (STAI) .....	203
7.3.9	Hamilton-Angst-Skala (HAMA) .....	204

7.3.10	Der 'Cannabis Use Disorders Identification Test' (CUDIT) .....	205
7.3.11	'Subjective Well-being under Neuroleptic treatment' - Kurzform (SWN-K) .....	206
7.3.12	Die 'Positive and Negative Syndrome Scale' (PANSS) .....	206
7.3.13	Die Skalen 'Scale for the Assessment of Negative Symptoms' (SANS) und 'Scale for the Assessment of Positive Symptoms' (SAPS) .....	208
7.3.14	Das AMDP-System .....	209
7.4	Durchführung .....	211
8	Ergebnisse .....	213
8.1	Neuropsychologische Defizite der Patienten .....	213
8.1.1	Auswertungsstrategie .....	213
8.1.2	Defizite der klinischen Probandengruppen im Vergleich .....	214
8.1.3	Diskriminanzanalyse mit neuropsychologischen Testergebnissen .....	229
8.2	Psychopathologische Merkmale der Patienten .....	231
8.2.1	Auswertungsstrategie .....	231
8.2.2	Psychopathologische Probandenmerkmale im Gruppenvergleich .....	232
8.2.3	Diskriminanzanalyse mit psychopathologischen Scores .....	239
8.2.4	Einfluss der Variablen 'Ausmaß des Cannabiskonsums' und 'Subjektives Wohlbefinden unter Neuroleptikabehandlung' .....	244
8.3	Vergleich der Klassifikation der Gruppe 'Komorbidität' mit Hilfe neuropsychologischer Leistungsdaten vs. psychopathologischer Merkmalsausprägungen .....	246
8.4	Vergleiche der einheitlich klassifizierten 'schizophrenen' Komorbiden mit der Gruppe der schizophrenen Probanden .....	256
9	Diskussion .....	258
10	Zusammenfassung .....	267
11	Literatur .....	271
12	Anhang .....	A





## 1 Einleitung

Das Thema 'Cannabis und Psychose' hat die stationäre Psychiatrie - insbesondere auch die Sucht- aber auch die Allgemeine Psychiatrie - sowie Suchtberatungs- und -behandlungstätten und komplementärpsychiatrische Einrichtungen in den letzten 6-8 Jahren zunehmend beschäftigt. Zum einen ist offensichtlich im Zusammenhang mit der ausgeprägten Steigerung der Prävalenz des Cannabiskonsums generell eine enorme Zunahme an Patienten in diesen Einrichtungen - auch im Psychiatrischen Zentrum Rickling - zu beobachten gewesen, bei denen es im Zusammenhang mit Cannabiskonsum zu psychotischen Störungen unterschiedlichster Art gekommen ist bzw. bei denen eine Komorbidität von Cannabisabhängigkeit bzw. -missbrauch und Psychose vorlag. Zum anderen sind von wissenschaftlicher Seite eine Vielzahl von Studien vornehmlich epidemiologischer Ausrichtung zum Zusammenhang von Cannabis und Psychose - u.a. große Kohortenstudien (z.B. van Os, Bak, Hanssen, Bijl, de Graaf & Verdoux, 2002; Arseneault, Cannon, Poulton, Murray, Caspi et al., 2002; Henquet, Krabbendam, Spauwen, Kaplan, Lieb et al., 2005) - veröffentlicht worden.

Die Life-Time-Prävalenz des Cannabiskonsums hat sich beispielsweise vom Jahr 1997 bis zum Jahr 2004 von 18,9 % auf über 31,1 % gesteigert, die Anzahl der Cannabiskonsumenden in Deutschland wird von der Drogenbeauftragten der Bundesregierung auf 6 - 7 Millionen geschätzt, die Anzahl von Patienten mit einer Cannabis bedingten Störung auf 600.000 - 700.000 (*Drogenbeauftragte der Bundesregierung, 2009*).

Zudem ist es zu einer nachhaltigen Veränderung der Konsummuster, insbesondere der Applikationsformen gekommen. Die lange Zeit dominierende Konsumform des 'Joints' hat in Konsumentenkreisen dem 'Bong'- oder 'Eimerrauchen' (*siehe Abbildung 1.1*) Platz gemacht, das mit einer wesentlich höheren Wirkstoffaufnahme pro Zeiteinheit verbunden ist und ausgeprägtere Wirkungen vor allem auch im halluzinogenen Wirkspektrum verursacht. Unumstritten ist ebenso eine Erhöhung des Wirkstoffgehalts der illegal gehandelten Cannabisprodukte, nach Angaben der Deutschen Hauptstelle für Suchtfragen ist der heutige Wirkstoffgehalt mit bis zu 20 % Tetrahydrocannabinol (THC)-Anteil wesentlich höher als die noch vor Jahren üblichen 1,5 % bei Marihuana und bis zu 5 % bei Haschisch (*Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen, 2007*).

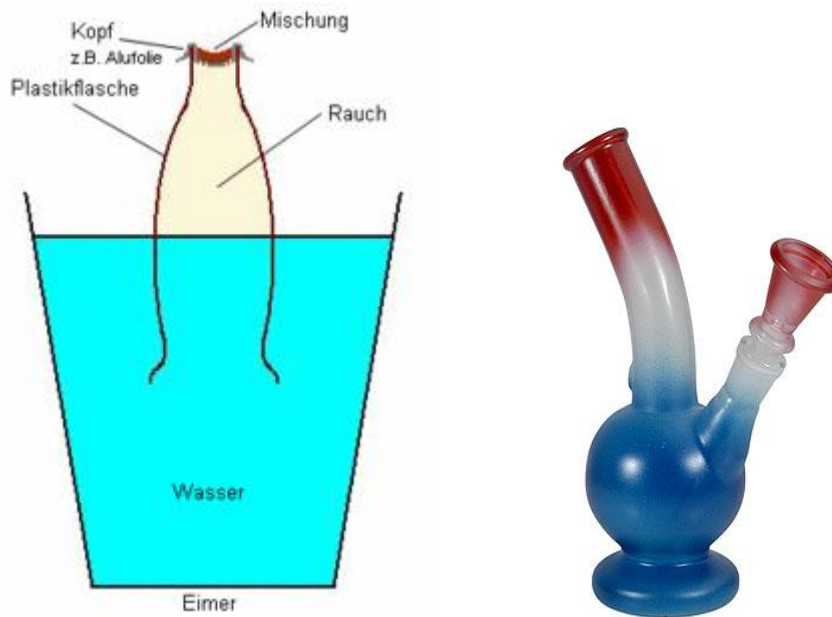


Abbildung 1.1: Neuere Applikationsformen des Cannabiskonsums: 'Eimerrauchen' (links) und 'Bong' (durch ein Anheben der unten offenen Plastikflasche in dem mit Wasser gefüllten Eimer wird Cannabisqualm bzw. -dampf in die Flasche geleitet, durch Herunterdrücken komprimiert und dann nach Entfernen des 'Kopfes' mit hohem Druck inhaliert; Bong-Rauchen funktioniert nach dem Wasserpfeifenprinzip, der Rauch kann aufgrund der Kühlung tiefer inhaliert werden)

Der Anteil der psychosekranken Patienten, die Cannabiskonsum bzw. -missbrauch betreiben bzw. cannabisabhängig sind, hat exorbitant zugenommen. *Hambrecht & Häfner (2000)* fanden in ihrer Studie aus Deutschland schon Ende der 90-iger Jahre bei 13 % der schizophrenen Patienten Cannabismissbrauch, zum damaligen Zeitpunkt ein doppelt so hoher Prozentsatz im Vergleich zu nicht psychotischen Kontrollen. Eine aktuelle Metaanalyse von *Koskinen, Löhönen, Koponen, Isohanni & Miettunen (2009)* erbrachte bei durchschnittlich 25% der untersuchten schizophrenen Probanden das Vorliegen einer cannabisbedingten Störung, bei ersterkrankten und jüngeren Patienten fand sich ein noch deutlich höherer Wert (38%). Im Psychiatrischen Zentrum Rickling zeigte sich bei einer orientierenden Schätzung bei mehr als jedem zweiten männlichen Ersterkrankten an Schizophrenie ein Cannabiskonsum, in der Kinder- und Jugendpsychiatrie der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf bei über 90 % der Erstaufnahmen junger schizophrener (männlicher) Patienten (*Thomasius, 2006*).

Bei diesen Patienten stellt und stellt sich zudem die Frage, welche diagnostischen Kategorien für die offenkundig verschiedenen psychotischen Syndrome zutreffen, da sich sowohl die Symptomatologie wie auch der Verlauf als ausgesprochen heterogen darstellten. Die diagnostische Kategorie der schizophrenen Psychose konnte zum einen aufgrund des kausalen Faktors Cannabismissbrauch nicht ohne weiteres verwendet werden (*siehe Kap. 4.1.1*). Zum anderen zeigten viele der komorbiden Patienten in psychopathologischer Hinsicht unterschiedliche Symptomcluster und -ausprägungen, die zumindest nicht typisch für schizophrene Psychosen zu sein schienen.

Die vorliegenden vornehmlich epidemiologisch ausgerichteten Studien haben Fragen der Unterschiedlichkeit der psychotischen Syndrome bei Cannabiskonsum nicht ausreichend klären können, sondern lediglich den generellen, vermutlich kausalen Zusammenhang von Cannabismissbrauch und psychotischen Störungen bestätigt. Untersuchungen zum unterschiedlichen psychopathologischen oder gar neuropsychologischen Profil verschiedener psychotischer Störungen unter Cannabiseinfluss sind zu uneinheitlichen Ergebnissen gekommen, so dass die Befundlage der 'Cannabis und Psychose'-Forschung diesbezüglich als in weiten Teilen unklar angesehen werden kann (*Leweke, Gerth & Klosterkötter, 2004*).

Die erwähnte klinische Entwicklung und der unklare Forschungsstand stellte die MitarbeiterInnen insbesondere der Sucht- aber auch Allgemeinpsychiatrie vor die Problematik, vor dem Hintergrund welcher diagnostischen Zuordnung insbesondere längerfristige therapeutische Strategien entwickelt werden und die Beratung der Patienten erfolgen konnte. Notwendig erschien eine Verbesserung der Differenzialdiagnostik bei Komorbidität von Cannabismissbrauch und Psychose, die eine differenzierte Therapieplanentwicklung und Beratung der Patienten möglich macht. Insbesondere sollte das Risiko von Fehldiagnosen mit einer Über- aber auch Unterschätzung des Anteils schizophrener Psychosen in der Gruppe der komorbiden Patienten minimiert werden. Empfehlungen an die betroffenen Patienten aufgrund von Fehldiagnosen können mit weitreichenden negativen Konsequenzen verbunden sein. Hier sind u.a. die Empfehlung längerfristiger medikamentöser Behandlung und zur Durchführung von Suchttherapien, Eingliederungsmaßnahmen und Psychotherapie zu nennen.

Diese Problemlage war Ausgangspunkt für die Initiierung des Forschungsprojekts 'Cannabis und Psychose' des Instituts für Psychologie der Christian-Albrecht-Universität Kiel und des Psychiatrischen Zentrums Rickling des Landesvereins für Innere Mission in Schleswig-Holstein, das sich auf die Prüfung neuropsychologischer Untersuchungsverfahren (z.T. noch experimenteller Art) und den Vergleich mit psychopathologischen Instrumenten hinsichtlich ihrer Eignung im Rahmen der Differenzialdiagnostik bei Komorbidität von Cannabismissbrauch und Psychose konzentrierte. In wissenschaftlicher Hinsicht sollte geklärt werden, wie sich die neuropsychologischen Profile von cannabisabhängigen, schizophrenen und komorbiden Probanden unterscheiden und in welchem Zusammenhang diese mit der unterschiedlichen Psychopathologie der Patienten stehen.

Der Untersuchungsansatz orientierte sich grundsätzlich an der Erkenntnis, dass der Schizophrenie und Abhängigkeitserkrankungen neuronale Störungen zugrunde liegen, die sich verschiedenen neuronalen Regelkreisen bzw. frontal-subkortikalen Bahnen bzw. Schleifen zuordnen lassen und die über unterschiedliche neuropsychologische Instrumente erfasst werden können.

Von Alexander und Mitarbeiter (*Alexander et al. zit n. Roth & Dicke, 2006*) sind 5 frontal-subkortikale neuronale Bahnen beschrieben worden, die von verschiedenen Teilen des Kortex ausgehen und unterschiedliche Teile der Basalganglien und unterschiedliche Kerne bzw. Unterkerne des dorsalen Thalamus umfassen:

- Bahn 1, die vom supplementärmotorischen Areal (SMA) ausgehende sog. motorische Schleife, hat motorische Funktionen im engeren Sinne
- Bahn 2 (okulomotorische Schleife), ausgehend vom frontalen Augenfeld, hat okulomotorische Funktionen
- Bahn 3, die vom dorsolateralen präfrontalen Kortex ausgehende dorsolaterale präfrontale Schleife hat **exekutive, d.h. handlungsvorbereitende Funktionen**

Alle drei zusammen bilden die **dorsale Schleife**.

- Die Bahnen 4 und 5, die orbitofrontale und die anterior zinguläre Schleife, dagegen haben eher emotionale und motivationale Funktionen der Verhaltensbewertung bzw. dienen der **motivationalen und emotionalen Steuerung von Willkürbewegungen**

und bilden zusammen die **ventrale Schleife**.

Der dorsolateralen Schleife (Bahn 3) bzw. deren Ausgangspunkt dorsolateraler präfrontaler Kortex werden eher Funktionen der 'kalten' kognitiven exekutiven Funktionen zugeschrieben, die im Rahmen schizophrener Störungen typischerweise gestört sind, der orbitofrontalen Schleife (Bahn 4) bzw. deren Ausgangspunkt orbitofrontaler Kortex eher Funktionen der 'heissen' Kognition - vor allem motivationale Prozesse - , die bei Abhängigkeitsstörungen häufig verändert sind.

Dementsprechend wurden in dem zugrunde liegenden Forschungsansatz die neuropsychologischen Instrumente in Hinsicht auf ihre Eignung in der Differenzialdiagnostik der Komorbidität von Cannabisabhängigkeit und Psychose einbezogen, die sich den Funktionen der 'kalten' und 'heissen' Kognition bzw. in neuronaler Hinsicht den beiden Störungen Abhängigkeit und Psychose zuordnen lassen. Mit diesen Instrumenten wurden drei klinische Gruppen untersucht, nämlich Cannabisabhängige ohne psychotische Symptome, Schizophrene ohne jeglichen Cannabiskonsum und komorbide Patienten mit psychotischen Symptomen und Cannabisabhängigkeit sowie zwei zu den Gruppen der Cannabisabhängigen und Schizophrenen parallelisierte Gruppen gesunder Kontrollen. Außerdem wurden die drei klinischen Gruppen mit psychosespezifischen und allgemeinen psychopathologischen Ratingverfahren untersucht.

Ergebnisse wurden durch einen Vergleich der Unterschiede zwischen diesen Gruppen sowie mit den gesunden Kontrollgruppen im Bereich Neuropsychologie und Psychopathologie erzielt. Im Besonderen erfolgte durch Diskriminanzanalysen aufgrund der Ergebnisse der neuropsychologischen und psychopathologischen Verfahren bei den Gruppen mit den schizophrenen und cannabisabhängigen Probanden eine Zuordnung bzw. Klassifikation der komorbiden Probanden, um feststellen zu können, ob eine zusätzlich zur psychopathologischen Untersuchung durchgeführte neuropsychologische Testung der komorbiden Patienten zusätzliche Informationen erbringt bzw. eine validere diagnostische Zuordnung ermöglicht.

Die vorliegende Arbeit konzentrierte sich dabei auf die 'kalten', der Störung Schizophrenie zuzuordnenden neurokognitiven Funktionen, eine weitere Arbeit auf die 'heissen', für die Störung Abhängigkeit typischen Funktionen.

Im **theoretischen Teil** wird sich diese Arbeit zunächst mit den beiden betroffenen Störungen Schizophrenie (*Kap. 2*) und (Cannabis-)Abhängigkeit (*Kap. 3*) beschäftigen und die jeweiligen neurobiologischen und -psychologischen Grundlagen, Befunde und Theorien überblicksartig darstellen. Beim Thema Cannabisabhängigkeit werden auch die substanzspezifischen Aspekte ausführlicher dargelegt, um abschätzen zu können, ob Effekte der speziellen Substanz Cannabis hinsichtlich der in Frage stehenden Funktionen der 'kalten' Kognition bzw. dorsalen Schleife zu erwarten sind. Im *Kap. 4* wird der aktuelle Forschungsstand zur Komorbidität von Cannabisabhängigkeit und Psychose dargestellt, aus dem zentrale Fragestellungen dieser Arbeit hergeleitet werden. Daran schließt sich die Befundlage hinsichtlich der kognitiven Domänen an, die mittels entsprechender neuropsychologischer Instrumente bei den drei klinischen Probandengruppen untersucht wurden, wobei insbesondere auch darauf eingegangen wird, welche Beeinträchtigungen bei den Störungen Schizophrenie und Cannabisabhängigkeit bei diesen Domänen zu erwarten sind (*Kap. 5*).

Im **empirischen Teil** folgt nach der Präzisierung der Fragestellungen (*Kap. 6*) das Methodenkapitel (*Kap. 7*) mit der Darstellung des Untersuchungsplans, des Materials und der Versuchspersonen und dem Procedere der Durchführung. Anschließend werden die Ergebnisse (*Kap. 8*) dargestellt und diskutiert (*Kap. 9*). Schließlich folgt die Zusammenfassung(*Kap. 10*).

## 2 Schizophrenie

„Die schizophrenen Erkrankungen stellen eine wahrscheinlich heterogene Gruppe von im Allgemeinen schwerwiegenden psychischen Störungen dar, die durch im zeitlichen Ablauf wechselhaft ausgeprägte und dabei erkrankungstypische Beeinträchtigungen des Erlebens, Befindens und Verhaltens gekennzeichnet sind“ (Arolt, Ohrmann & Rothermundt, 2006, S. 348).

U.a. die Verwendung des Plurals, aber auch die eher vagen Formulierungen in diesem Zitat aus einer aktuellen neurobiologischen Übersicht über Schizophrenie machen deutlich, dass trotz intensiver neurowissenschaftlicher bzw. biologischer, psychiatrischer und psychologischer Forschungsbemühungen weiterhin erhebliche Unklarheiten hinsichtlich Genese, Verlauf und Prognose der Krankheit(-sentität) „Schizophrenie“ bestehen. Dementsprechend kann zu Beginn dieser Arbeit diesbezüglich nicht auf einen einheitlichen Forschungsstand verwiesen werden, sondern es können nur einige der wesentlichen (augenblicklich favorisierten) Modellvorstellungen und dazugehörigen zentralen neurobiologischen und –psychologischen Erkenntnisse und Theorien angesprochen werden.

In späteren Kapitel wird auf diese Modellvorstellungen und Theorien wieder Bezug genommen – insbesondere bei der Darstellung der für die neuropsychologisch-differentialdiagnostische Fragestellung dieser Arbeit zentralen psychischen Funktionen bzw. kognitiven Domänen bzw. der Beeinträchtigung dieser durch die Schizophrenie.

### 2.1 Diagnostik bzw. Klassifikationen der Schizophrenie, Epidemiologie und Verlauf

Trotz der angesprochenen Heterogenität der Symptomatik der Schizophrenie gibt es im klinischen wie im Forschungsbereich einen weitgehenden Konsens dahingehend, dass eine zumindest reliable Diagnosestellung der Schizophrenie bzw. entsprechende klinisch-diagnostische Zuordnung möglich ist (vgl. z.B. Falkai, 2008; Arolt et al., 2006).

Dabei beruht die Diagnostik im Wesentlichen auf den Komponenten

- (1) psychopathologischer Befund im Querschnitt,
- (2) Ausschluss einer hirnorganischen Ursache und
- (3) Beurteilung des Verlaufs,

wie dies u.a. in der Leitlinie Schizophrenie der *Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN)* (2005) festgelegt wurde.

Hinsichtlich des **psychopathologischen Befundes** werden – im Wesentlichen einheitlich in Forschung und Klinik - die modernen Klassifikationssysteme DSM IV und ICD 10 für die Diagnose der Schizophrenie herangezogen, die das Vorhandensein bestimmter Symptomcluster für das Vorliegen einer Schizophrenie als konstitutiv vorgeben.

Die Internationale Klassifikation psychischer Störungen ICD 10 (*Dilling, Mombour & Schmidt, 1991*) hat sich an einer Tradition der Einteilung der vorkommenden Symptome in solche '1. und 2. Ranges' nach Kurt Schneider (*vgl. Arolt, 2006*) orientiert und den Symptomkomplexen

- Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung oder Gedankenentzug, Gedanken-  
ausbreitung
- Kontroll- und Beeinflussungswahn, Gefühl des Gemachten, Wahnwahrnehmungen
- dialogische, kommentierende oder imperative Stimmen und
- anhaltender, kulturell unangemessener Wahn

ein besonderes Gewicht bzw. eine besondere diagnostische Spezifität zugeordnet, indem aus diesen für die Diagnosestellung nur ein Symptomkomplex eindeutig vorliegen muss.

Für die weiteren Symptome

- anhaltende Halluzinationen jeder Sinnesmodalität
- Gedankenabreißen, Zerfahrenheit, Danebenreden oder Neologismen
- katatone Symptome und
- „negative“ Symptome wie Apathie, Sprachverarmung, verflachte oder inadäquate  
Affekte

gilt demgemäß, dass von diesen bei Fehlen von Symptomen aus der vorherigen Gruppe zwei Symptomkomplexe eindeutig festgestellt werden müssen, um die Diagnose der Schizophrenie zu rechtfertigen.

Auch das ‚Diagnostische und Statistische Manual psychischer Störungen‘ DSM IV (in seiner neuesten Fassung als DSM IV – Textrevision) (*Saß, Wittchen, Zaudig & Houben, 2003*) stellt zwei Symptomkomplexe, nämlich den

- bizarren Wahn sowie
- die Stimmenhalluzinationen

als besonders spezifisch in den Vordergrund. Wenn einer dieser beiden eindeutig vorliegt, reicht dies für die Stellung der Diagnose einer Schizophrenie aus.

Bei den anderen im DSM IV – TR genannten Symptombereichen

- desorganisierte Sprechweise/Zerfahrenheit
- grob desorganisiertes oder katatones Verhalten
- negative Symptome (d.h. flacher Affekt, Alogie oder Willensschwäche)

müssen zwei Symptomkomplexe vorliegen, damit die Diagnose Schizophrenie zulässig ist.



Eine genaue Aufstellung der diagnostischen Kriterien der beiden Klassifikationssysteme enthält Tab. 2.1.

Tab. 2.1: Symptomgruppen und diagnostische Kriterien nach ICD-10 und DSM-IV, aus *Braus (2005)*

Klassifikation	Symptomgruppen und diagnostische Kriterien
ICD-10	<ol style="list-style-type: none"> <li>(1) Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung oder Gedankenentzug, Gedankenausbreitung</li> <li>(2) Kontroll- und Beeinflussungswahn, das Gefühl des Gemachten, Wahnwahrnehmungen</li> <li>(3) kommentierende oder dialogische Stimmen</li> <li>(4) anhaltender, kulturell unangemessener und völlig unrealistischer Wahn</li> <li>(5) anhaltende Halluzinationen jeder Sinnesmodalität</li> <li>(6) Gedankenabreißen, Zerfahrenheit, Danebenreden</li> <li>(7) katatone Symptome wie Erregung, Stereotypien, wächserne Biegsamkeit, Negativismus, Mutismus, Stupor</li> <li>(8) negative Symptome wie Apathie, Sprachverarmung, verflachte oder inadäquate Affekte</li> </ol> <p>Für die Diagnose Schizophrenie ist mindestens ein eindeutiges Symptom der Gruppen 1–4 erforderlich oder mindestens zwei Symptome der Gruppen 5–8. Die Symptome müssen länger als einen Monat andauern; währen sie nur kürzere Zeit, ist eine akute schizophreniforme psychotische Störung zu diagnostizieren. Schizophrenie soll nicht diagnostiziert werden bei ausgeprägten depressiven oder manischen Symptomen, es sei denn die schizophrene Symptomatik wäre der affektiven vorausgegangen. Gehirnerkrankungen, Intoxikationen, Drogeneinfluss, Entzugssyndrome sind auszuschließen.</p>
DSM-IV	<ol style="list-style-type: none"> <li>(1) Wahn</li> <li>(2) Halluzinationen</li> <li>(3) desorganisierte Sprechweise</li> <li>(4) grob desorganisiertes oder katatones Verhalten</li> <li>(5) negative Symptome</li> </ol> <p>Mindestens zwei von fünf charakteristischen Symptomen bestanden über den Zeitraum von einem Monat. Wenn bizarre Wahninhalte oder akustische Halluzinationen in Form von kommentierenden oder dialogisierenden Stimmen vorliegen, reicht ein Symptombereich aus. In den Bereichen Arbeit, soziale Beziehungen und Selbständigkeit ist die Leistungsfähigkeit unter das höchste Niveau, das vor der Erkrankung erreicht wurde, gesunken. Da im DSM-IV Verlaufsaspekte eingebunden sind, gilt erst ein kontinuierlicher Erkrankungszeitraum von mehr als halbjähriger Dauer als schizophrene Störung, bei kürzerwährender Symptomatik spricht man von einer schizophreniformen Erkrankung. Die Störung ist nicht besser zu erklären durch eine schizoaffektive Störung oder eine psychotische Depression. Die Symptomatik geht nicht auf direkte körperliche Wirkung einer Substanz oder eine medizinische Krankheit zurück.</p>

Der **Ausschluss einer hirnorganischen Ursache der Symptome** ist ein in den genannten Leitlinien der DGPPN und den Diagnostikmanualen geforderter wesentlicher Bestandteil der Diagnostik der Schizophrenie. Für die vorliegende Arbeit ist dies von besonderem Belang, da die u.a. im Kap. 4.1.1 näher erläuterten Schwierigkeiten in der diagnostischen Zuordnung psychotischer Cannabiskonsumenten hierin ihre Begründung finden, als nämlich nur dann eine schizophrene Störung diagnostiziert werden darf, wenn eine andere organische Ursache – wozu auch Cannabiskonsum zählt - ausgeschlossen werden kann (*siehe Tab. 2.1*).

Neben Drogenintoxikations- oder –entzugsphänomenen zählen hierzu z.B. auch Hirnerkrankungen wie Tumoren und Enzephalitiden. In den Leitlinien der DGPPN sind als „Good Clinical Practice“ demgemäß Zusatzuntersuchungen zum Ausschluss dieser Erkrankungen vorgesehen (*siehe Tab. 2.2*)



Tab. 2.2: Good Clinical Practice: Zusatzuntersuchungen im Rahmen der Diagnostik der Schizophrenie (aus Falkai, 2008)

<p>Good Clinical Practice</p> <p>Bei einer <b>Erstmanifestation der Schizophrenie</b> sollte in jedem Fall mindestens durchgeführt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Eine komplette körperliche und neurologische Untersuchung, ggf. mit testpsychologischer Untersuchung in den Bereichen Exekutivfunktionen, Gedächtnisleistungen und Aufmerksamkeit</li> <li>○ ein Blutbild und Differentialblutbild</li> <li>○ die Bestimmung des C-reaktiven Proteins</li> <li>○ Leberwerte</li> <li>○ Nierenwerte</li> <li>○ TSH</li> <li>○ Drogen-Screening</li> <li>○ eine orientierende strukturelle Bildgebung des Gehirns (CT/MRT).</li> </ul>
--

Auch die „dritte Säule“ (Falkai, 2008) der Diagnostik der Schizophrenie, die **Beurteilung des Verlaufs** ist in Hinsicht auf die Fragestellung dieser Untersuchung von besonderer Relevanz. ICD 10 wie auch DSM-IV betonen, dass die geforderten Symptome über einen bestimmten Zeitraum kontinuierlich bestehen müssen (mindestens 1 Monat gem. ICD 10 bzw. 6 Monate nach DSM-IV), bevor die Diagnose der Schizophrenie gestellt werden kann, wobei dieser Zeitraum bei erfolgreicher Behandlung auch kürzer sein darf.

Erst bei einer entsprechenden Längsschnittbetrachtung können andere Ursachen für eine im Querschnitt festgestellte schizophrenerform psychotische Symptomatik, die sich im Verlauf aber als gfs. diskontinuierlich oder nur kurzfristig bestehend herausstellt, festgestellt werden (z.B. flüchtige psychotische Symptome als Folge einer emotional sehr belastenden Situation im Sinne von ICD 10 F 23.21, sog. 'Nachhallphänome' nach Halluzinogen- oder Cannabismisbrauch F 16.70, F 12.70). Gerade angesichts der zuletzt genannten differenzialdiagnostischen Möglichkeiten ergeben sich in der klinischen Praxis oftmals erhebliche Schwierigkeiten bei der diagnostischen Zuordnung von psychotischen Symptomen bei gleichzeitig bestehendem Drogenmissbrauch/-konsum (*siehe auch Kap. 4.1.1*).

Im Allgemeinen wird die Lebenszeitprävalenz der Schizophrenie mit 1 % angegeben, wobei die Ergebnisse einzelner Studien nicht unerheblich variieren (von 0,5 – 1,9) (Arolt *et al.*, 2006). Der Verlauf der Erkrankung ist hoch variabel, der Beginn ist etwa nur in einem Drittel relativ akut, in zwei Drittel chronisch. Der sog. ABC-Studie von Häfner (2000) zufolge kann von einer durchschnittlich 5-jährigen Prodromalphase mit Vorläufersymptomen, insbesondere aus dem Bereich der sog. Negativsymptomatik (s.u.), vor dem offenen Krankheitsausbruch ausgegangen werden (*siehe Abbildung 2.1*)

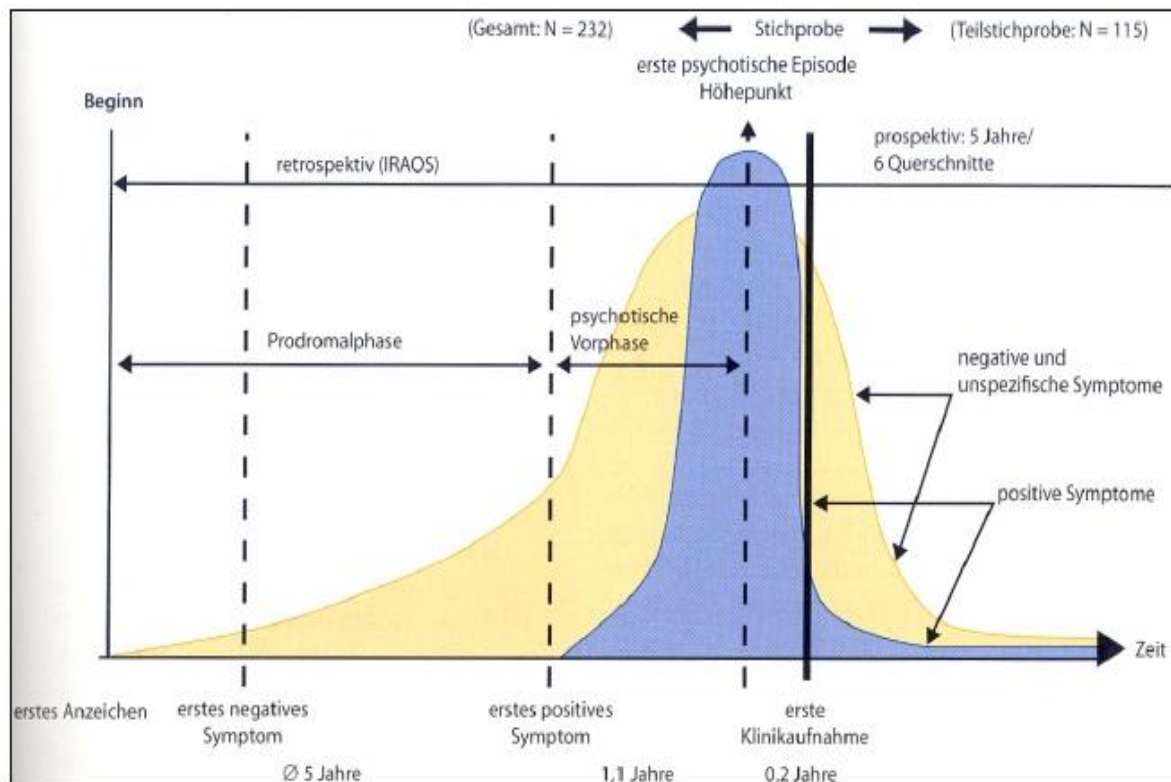


Abbildung 2.1: Frühverlauf der Schizophrenie, nach Häfner (2000)

Nach dem offenen Krankheitsausbruch verläuft die Störung zumeist episodenhaft bzw. chronisch-rezidivierend, teilweise auch chronisch-progredient, wobei die Studienlage hinsichtlich der prozentualen Verteilung der Verlaufstypen uneinheitlich ist, zumeist wird eine 2/3 - 1/3 - Aufteilung postuliert (Arolt *et al.*, 2006). Unklar ist auch, in welcher Häufigkeit und Schwere Residualsymptome auftreten und ob diese als krankheitsspezifisch anzusehen sind oder zumindest teilweise als Folge psychosozialer Einflussfaktoren oder der Episoden mit akuter Symptomatik auftreten. Hinsichtlich der Prognose zeigten verschiedene Langzeituntersuchungen, dass etwa 20% der Patienten eine Vollremission, 40% ein uncharakteristisches (kognitive Insuffizienz) und etwa 30-40% ein charakteristisches (Denkzerfahrenheit, Parathymie, Autismus) Residuum aufweisen (Braus, 2005).

Unter den vielfältigen Versuchen, die heterogene schizophrene Symptomatik zu unterteilen, zählt die Unterscheidung von Positiv- und Negativsymptomatik (Andreasen & Olsen, 1982; Andreasen 1982) weiterhin zu den für den klinischen wie auch wissenschaftlichen Gebrauch am häufigsten genutzten Ansätzen. Unter positiven Symptomen bzw. Positivsymptomatik versteht man krankheitswertige Erscheinungen, die durch die Schizophrenie 'produziert' werden und normalerweise nicht auftreten. Hierzu zählen Wahn, Halluzinationen und Störungen des Ich-Erlebens. Als negative Symptome bzw. Negativsymptomatik gelten Verhaltens- und Erlebensphänomene, die auf beeinträchtigte, reduzierte oder defizitäre psychische Funktionen zurückzuführen sind. Hierzu zählen insbesondere Abschwächungen

der Denkfähigkeit, der Affektivität, des Willens und der Kommunikationsfähigkeit (*siehe Kasten 'Die 6 "A's")*).

*Die 6 „A's“ der Negativsymptomatik nach N.C. Andreasen (1982)*

- Alogie
- Anhedonie
- Affektverflachung
- Apathie
- Asozialität
- Aufmerksamkeitsstörungen

Dieses Konzept hat sich im Bereich der reliablen Erfassung der schizophrenen Symptomatik im Rahmen wissenschaftlicher Untersuchungen trotz fehlender Spezifität der Negativsymptomatik (*Lautenbacher, 2008*) weitgehend durchgesetzt, es bildet auch die Grundlage für die in dieser Untersuchung eingesetzten Verfahren zur Erfassung der Psychopathologie '**Positive and Negative Syndrome Scale**' (PANSS) (*Kay, Fiszbein & Opler, 1987*), '**Scale for the Assessment of Negative Symptoms**' (SANS) (*Andreasen, 1983*) und '**Scale for the Assessment of Positive Symptoms**' (SAPS) (*Andreasen, 1984*).

Seit längerem wird davon ausgegangen, dass die negativen Symptome direkterer Ausdruck der kognitiven Basisstörung der Schizophrenie (*siehe Kap. 2.2 ff*) sind als die positiven Symptome (*Lautenbacher, 2008*). Demgemäß finden sich bei Schizophrenen mit vorherrschender Negativsymptomatik durchweg deutlichere neuropsychologische Auffälligkeiten als bei solchen mit vornehmlich Positivsymptomatik. Sowohl psychopathometrische Parameter der Negativsymptomatik als auch neuropsychologische Leistungsparameter scheinen dabei der kognitiven Kernstörung sehr viel näher zu kommen als andere Symptombereiche. Die in dieser Untersuchung zentralen neuropsychologischen Defizite können prinzipiell der Negativsymptomatik zugeordnet werden. Insgesamt stellt die Subtypisierung der Symptomatik in Positiv- und Negativsymptomatik ein auch für die vorliegende Studie brauchbares Konzept dar.

Die Schizophrenie ist für die von ihr Betroffenen sehr häufig mit ausgeprägten sozialen Folgen verbunden. Daten zu Langzeitfolgen zeigen, dass zwei Jahre nach Krankheitsausbruch nur noch 50-60 % der Patienten voll erwerbstätig sind, davon etwa 40 % auf prämorbidem und 20 % unter dem prämorbidem sozialen Niveau (*Braus, 2005*). Die Lebenserwartung Schizophrener ist deutlich vermindert, lt. WHO steht die Schizophrenie an 7. Stelle einer Rangliste von Krankheiten, die mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität verbunden sind, noch vor Diabetes mellitus, koronaren Herzerkrankungen und Demenz. Auch stuft die WHO die Schizophrenie als eine der teuersten Krankheiten weltweit ein, in Deutschland belaufen sich die Gesamtkosten auf ca. 10 Mrd. Euro pro Jahr, u.a entstehen diese wegen der häufigen chronischen Verläufe und der Beeinträchtigungen in der selbständigen Lebensführung (*Steinert, 2007*). Da sich zudem in unterschiedlichen Studien Zeiten der

Nichtbehandlung als die Prognose verschlechternder Faktor erwiesen haben (*Arolt et al., 2006; Braus, 2005*), sind alle Versuche zur Verbesserung der Frühdiagnostik – u.a. mit Hilfe neuropsychologischer Diagnostik – von besonderer Wichtigkeit.

## **2.2 (Neuro-)biologisch fundierte Störungshypothesen der Schizophrenie**

Die Anzahl der für die Schizophrenieforschung relevanten (neuro-)biologischen Befunde ist in den letzten beiden Jahrzehnten nicht zuletzt aufgrund der Möglichkeiten bildgebender Verfahren rasant angestiegen (*vgl. Arolt et al., 2006*), was u.a. zu einer stetigen Veränderung der ätiopathogenetischen bzw. pathophysiologischen Modellvorstellungen der Schizophrenie geführt hat. In der neueren Überblicksliteratur wird dabei – ausgehend von den klinischen Erscheinungsformen - ein besonderes Augenmerk auf den Zusammenhang zwischen Störungen auf den biologischen Funktions- und Strukturebenen, speziell der funktionellen zerebralen Regelsysteme, und neuropsychologischen, d.h. im wesentlichen kognitiven Auffälligkeiten gelegt.

In diesem Kapitel sollen – gegliedert nach biologischen Funktions- bzw. Strukturebenen - einige der wesentlichen (neuro-)biologisch fundierten Störungshypothesen der Schizophrenie referiert werden. Dies soll als Grundlage für die Klärung des Zusammenhangs mit den in dieser Arbeit zentralen neuropsychologischen Phänomenen dienen bzw. der neurobiologischen Fundierung der verwendeten neuropsychologischen Instrumente verdeutlichen.

### **2.2.1 Neuroanatomische Veränderungen bei Schizophrenen im Sinne einer enzephalopathischen Multisystemerkrankung mit frontotemporalem Schwerpunkt**

Schon relativ frühzeitig ist das Interesse von Behandlern und Forschern an der Ebene der strukturellen Systeme belegt (*vgl. Hoff & Theodoridou, 2008*), d.h. inwieweit strukturelle Veränderungen der Hirnmasse bzw. der –struktur die Grundlage für die vielfältigen Störungen der Schizophrenie darstellen.

Frühe neuropathologische Studien post mortem und pneumenzephalographische Untersuchungen erbrachten diesbezüglich Befunde z.B. zur Erweiterung des 3. Ventrikels (*Schüttler & Huber, 1970*). Erste CT-Untersuchungen in den 70-iger Jahren des letzten Jahrhunderts konnten diese teilweise bestätigen (*vgl. Johnstone, Crow, Frith, Husband & Kreel, 1976*). In den letzten Jahren hat sich eine Unmenge von MRI-Arbeiten mit der Frage der volumetrischen und neuroanatomischen Veränderungen bei Schizophrenen beschäftigt.

Die Beurteilung der Befundlage hinsichtlich neuroanatomischer Veränderungen ist durch eine ganze Reihe methodischer Schwächen der meisten Studien (insbes. geringe Fallzahlen, Heterogenität der psychotischen Störungen) erheblich erschwert; die gefundenen störungsspezifischen Auffälligkeiten sind zudem auch nicht geeignet, zur Diagnostik einer schizophrenen Psychose im Individualfall herangezogen zu werden (vgl. *Harrison, 1999*), u.a. da der Überlappungsbereich morphologischer Befunde zu gesunden Gehirnen und zu anderen Erkrankungen (z.B. bipolaren Störungen) zu hoch ist (*Arolt et al., 2006*).

Als gesichert gelten Erweiterungen der lateralen sowie des III. Ventrikel(s) um ca. 10-15 %, subtile Volumenminderungen des Gesamtgehirns um ca. 3 % sowie eine Reduktion der grauen Substanz vor allem im frontotemporalen Bereich (vgl. *Shenton, Dickey, Frumin & McCarley, 2001; Niznikiewicz, Kubicki & Shenton, 2003*). Bzgl. des Frontallappens kann man aufgrund einschlägiger Meta-Analysen von Volumenreduktionen bei schizophrenen Probanden auf 95 % im Vergleich zu Normalprobanden ausgehen (vgl. *Wright, Rabe-Hesketh, Woodruff, David, Murray et al., 2000*). Als nachgewiesen gelten aufgrund der Befunde neuerer Studien Volumenminderungen auch in subkortikalen Arealen, vor allem im Bereich des Hippocampus und der Amygdalae sowie des Thalamus, Zerebellums und der Basalganglien (*Falkai, 2008*).

In neuropathologischer Hinsicht fanden sich in den erwähnten Hirnarealen einschlägige Auffälligkeiten, so u.a. reduziertes Neuropil und eine verminderte Größe der Neuronen, allerdings kein Neuronenverlust (*Harrison, 1999*). Hinzu kommen Veränderungen synaptischer, axonaler und dendritischer Strukturen mit der Folge verringerter Konnektivität (vgl. *Falkai, 2008*).

Insbesondere aufgrund der eindrucksvollen Volumenminderung im frontotemporalen Bereich ist bei Schizophrenen in neuroanatomischer bzw. –pathologischer Hinsicht von einer sog. „Hypofrontalität“ bzw. einer „Enzephalopathie mit frontotemporalem Schwerpunkt“ (*Falkai, 2008*) gesprochen worden, zumal auf neuropsychologischem Gebiet ebenfalls ein Schwerpunkt der kognitiven Beeinträchtigungen Schizophrener im Bereich der frontotemporal gesteuerten Exekutiv- und mnestischen Funktionen liegt (*siehe Kap. 2.3.1*). In psychopathologischer Hinsicht wurde frontalen Dysfunktionen die zeitlich überdauernde Minussymptomatik zugeordnet, den Veränderungen in den Temporallappen der Symptombereich der akustischen Halluzinationen und formalen Denkstörungen (vgl. *Andreasen, Paradiso & O'Leary, 1998*) (*siehe Kap. 2.3.3* zu diesbezüglichen neuropsychologischen Modellen).

Die Vorstellung einzelner lokaler Defizite als Erklärung der gesamten schizophrenen Störung erscheint aufgrund der Befunde zu Volumenminderungen und neuropathologischen Auffälligkeiten auch in subkortikalen und zerebellären Strukturen nicht sehr wahrscheinlich. In funktioneller Hinsicht hat zudem die Auffassung parallel arbeitender neuronaler Regelkreisläufe an verschiedenen Orten mehr und mehr Raum gewonnen (vgl. *ebd.*) (*Näheres siehe Kap. 2.3.2.2*). Aktuell scheint ein Konzept der Schizophrenie als „Multisystemerkrankung“ (*Jahn & Rockstroh, 2006*) am ehesten der Komplexität der Störung gerecht zu werden, zumal sich auch im Bereich der Neuropsychologie kein einzelnes 'zentrales' kognitives Defizit identifizieren lässt (*siehe Kap. 2.3.1*).

In funktioneller Hinsicht scheinen diese unterschiedlich lokalisierten Auffälligkeiten eine „funktionelle Diskonnektivität als Grundlage der Pathophysiologie schizophrener Psychosen im Sinne einer frontotemporostriatthalamozerebellären Konnektivitätsstörung“ (Arolt *et al.*, 2006) zu verursachen; eine solche Art Störung wird von den aktuellen neuropsychologischen Theorien der Schizophrenie als neuronale Grundlage angenommen, so u.a. von der Theorie des defizitären Self-monitoring (Frith, 1996) und dem Konzept der kognitiven Dysmetrie (Andreasen *et al.*, 1998).

Hinsichtlich der Verursachung dieser für die Schizophrenie grundlegenden neuroanatomischen und –pathologischen Auffälligkeiten wird zunehmend die Auffassung vertreten, dass es sich dabei um Störungen der **Hirnentwicklung** und nicht wesentlich um **degenerative Hirnveränderungen** handelt. Als mögliche weitere Ursachen werden in der Literatur **neuroplastische bzw. defizitäre regenerative Prozesse** genannt.

Für eine gestörte Hirnentwicklung spricht u.a.

1. dass sich als Kandidatengene für Schizophrenie solche abzeichnen, die für Proteine kodieren, die für die Hirnentwicklung wichtig sind, insbesondere das **Neuregulin** (siehe Kap. 2.2.3),
2. die Existenz von **Gyrifikationsstörungen** bei schizophrenen Psychosen, da die während der 20.-24. Schwangerschaftswoche erfolgende Gyrifikation durch externe Einflüsse postnatal so gut wie nicht mehr beeinflusst wird (vgl. Vogeley, Schneider-Axmann, Pfeiffer, Tepest, Bayer *et al.*, 2000) und
3. der Nachweis moderater **motorischer und neurologischer Auffälligkeiten bei Kindern**, die später an Schizophrenie erkrankten (vgl. Isohanni, Jones, Moilanen, Rantakallio, Veijola *et al.*, 2001).

Die im wesentlichen von Weinberger (1987) und Mitarbeitern entwickelte **neurobiologische Entwicklungshypothese** der Schizophrenie wird durch das Fehlen des Nachweises klassisch degenerativer Prozesse im Verlauf der Schizophrenie (insbesondere kein Neuronenverlust, keine gliotische Narbenbildung, kaum Hinweise auf Entzündungsvorgänge, vgl. Harrison, 1999) gestützt. Weinberger & McClure (2002) führen die durchaus in einigen MRI-Untersuchungen nachweisbare Verminderung an grauer Substanz u.a. auf neuroplastische bzw. –adaptive Prozesse aufgrund von Umwelteinflüssen zurück. Die Verminderung der grauen Substanz ließe sich auf die Verringerung von Synapsen zurückführen, denen wiederum nachgewiesene Veränderungen von synaptischen Proteinen und deren Genexpression zugrunde liegen (Harrison, 1999).

Weiterentwicklungen der neurobiologischen Entwicklungstheorie betonen die Bedeutung modulierender Vorgänge in Pubertät und Erwachsenenalter und gehen im Sinne der sog. 'Two-hit'-Hypothese davon aus, dass ein primär durch eine genetisch determinierte Entwicklungspathologie vulnerables Gehirn durch physiologische bzw. entwicklungsmäßige wie auch pathologische neurobiologische Prozesse so weit beeinträchtigt wird, dass es zum Ausbruch der Psychose kommt (vgl. Arolt *et al.*, 2006). Hierbei greift ein 'second hit' (u.a. unspezifischer Alltagsstress, Drogenkonsum) an denselben Strukturen des Gehirns an wie der aufgrund der Entwicklungsstörung entstandene 'first hit' bzw. stellt Letzterer eine Art Priming

für die pathologische Reaktion auf den 'second hit' dar (vgl. *Maynard, Sikich, Lieberman, LaMantia, 2001*) (siehe Abbildung 2.2).

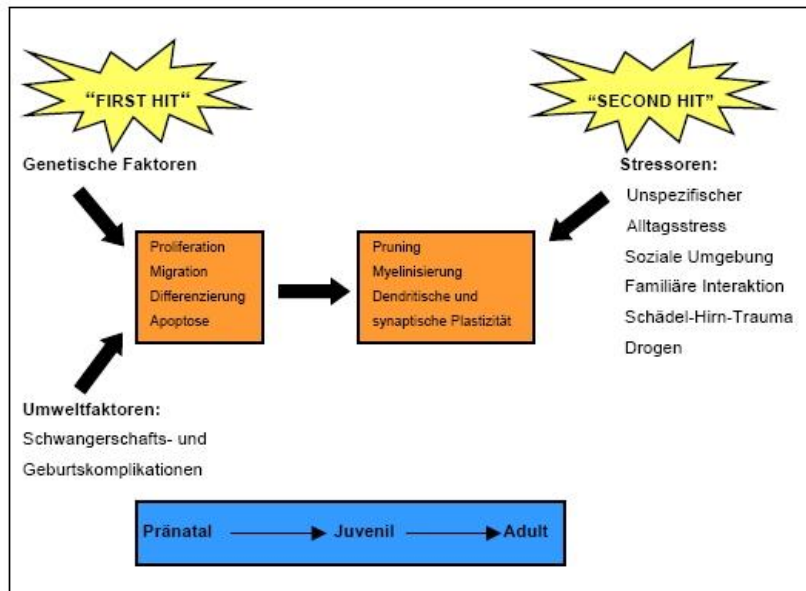


Abbildung 2.2: Schematisches Modell der 'Two-hit-Hypothese' nach *Bayer, Falkai & Maier (1999)* (weitere Erläuterungen im Text)

Als frühe pathologische nicht-hereditäre Einflussfaktoren sind u.a. maternale Virusinfektionen sowie Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen mit Sauerstoffmangel für den Fötus wahrscheinlich (vgl. *ebd.*).

Als physiologischer Einflussfaktor wird u.a. das sog. 'synaptic pruning' diskutiert, d.h. dass die mit der Entwicklungsstörung verbundene defizitäre synaptische Transmission erst durch die in Pubertät und Adoleszenz stattfindende physiologische selektive Verringerung der Synapsen negative Auswirkungen zeigt, was u.a. den (späten) Krankheitsbeginn in der Adoleszenz erklären würde (vgl. *Arolt et al., 2006*).

Als pathologische neurobiologische Prozesse, die nach einer primären Hirnentwicklungsstörung im Sinne einer „funktionellen Degeneration“ (*Falkai, 2008*) wirken könnten, kommen Defizite im Bereich der reparativen Mechanismen, insbesondere der Synaptogenese und Neuroneogenese in Betracht. So postuliert die "glial growth factor and synaptic destabilization hypothesis" (*Moises, Zoega & Gottesman, 2002*), dass eine genetisch und epigenetisch bedingte verminderte Produktion von glialen Wachstumsfaktoren eine verringerte Stabilität und Effizienz synaptischer Verbindungen verursacht. Hierdurch kommt es leichter zu synaptischer Destabilisierung und psychotischen Symptomen. Die Reduktion von glialen Wachstumsfaktoren behindert zudem die normalerweise aktivierte Regeneration der Synapsen, was wiederum die Anfälligkeit für Destabilisierung erhöht.

Im Hinblick auf den Gegenstand dieser Arbeit ist gerade der letztgenannte Ansatz besonders relevant, da dieser möglicherweise eine Erklärung für die differentielle Wirkung von Tetrahydrocannabinol (THC) bzgl. psychotischer Störungen bietet. Hiernach wäre denkbar, dass bei Individuen mit einer genetisch bedingten verringerten Produktion von glialen Wachstumsfaktoren die akute synaptische Destabilisierung durch Cannabiskonsum nicht ausreichend kompensiert werden kann und eine Regeneration (nach dem Ende der Intoxikation bzw. der Wirkzeit des Cannabis) nur unvollständig oder gar nicht gelingt, was Symptome ähnlich der Schizophrenie u.U. im Sinne von Nachhallphänomenen persistieren ließe (*siehe Kap. 4.1.1*).

### 2.2.2 Störungen der Neurotransmittersysteme

An der Symptomatik der Schizophrenie sind nach augenblicklichem Forschungsstand mehrere Neurotransmittersysteme beteiligt, wobei wahrscheinlich ein gabaerges und glutamaterges Defizit mit einem hyperdopaminergen Syndrom komplex interagiert (*vgl. Falkai, 2008*).

Diese mehrere Transmitter integrierende Sichtweise der veränderten neurochemischen Korrelate der Schizophrenie hat die lange Zeit dominierende **Dopamin-Hypothese** abgelöst. Ursprünglich wurde damit vor allem die Positivsymptomatik der Erkrankung als (alleinige) Folge einer Überaktivität des dopaminergen Systems erklärt. Inzwischen ergeben die vielfältigen Befunde zum Dopamin ein differenziertes Bild des Einflusses dieses Neurotransmitters, dem aber weiterhin eine wesentliche Bedeutung bei der Entstehung schizophrener Symptomatik zugeordnet wird. Als Hinweise hierfür können u.a. gelten

- die positive Wirkung von Dopaminrezeptorantagonisten (bzgl. des D<sub>2</sub>-Dopaminrezeptors) bzw. typischen Neuroleptika auf die psychotische Symptomatik,
- die positive Korrelation der antipsychotischen Wirkung mit dem Ausmaß der Rezeptor-Affinität des verwendeten Neuroleptikums (*vgl. Arolt et al., 2006*)
- die Verstärkung der Beschwerden von Parkinsonpatienten (mit einer Dopaminhypoaktivität) bei Gabe von Neuroleptika
- das Auftreten parkinsonoider Symptome als Nebenwirkungen von Neuroleptika
- das Auftreten schizophrenieähnlicher Symptome bei Parkinson-Patienten bei Gabe der Vorläufersubstanz des Dopamin L-Dopa
- das Auftreten psychotischer Symptome bei Gesunden nach Gabe des Dopaminwiederaufnahmehemmers MDMA (Ecstasy) sowie des indirekten Dopaminagonisten Amphetamin; beide führen zu einer überschießenden präsynaptischen Dopaminfreisetzung (*vgl. Gouzoulis-Mayfrank, 2008*)



Differenziert wurde die Dopaminhypothese vor allem hinsichtlich der verschiedenen dopaminergen Bahnen und im Rahmen der schon erwähnten Theorie der 'Hypofrontalität' (Weinberger, 1997). So wird eine Dopaminunterfunktion im mesokortikalen System angenommen, die über den darin beteiligten präfrontalen Kortex zu einer Unterfunktion der inhibierenden Bahnen vom präfrontalen Kortex zum limbischen System führt. Eine daraus resultierende Disinhibierung der Dopaminneuronen hat eine gesteigerte phasisch-dopaminerge Aktivität im mesolimbischen System zur Folge, was zu einer Fehlinterpretation harmloser äußerer Einflüsse im Sinne einer Wahnbildung und zu einer defekten Filterung von Wahrnehmungen im Sinne von Halluzinationen führt. In den frontalen und präfrontalen kortikalen Regionen hingegen ist die tonische Dopamintransmission bei Schizophrenen in ihrer Aktivität vermindert, wodurch die in dieser Arbeit besonders bedeutsamen kognitiven Störungen und insgesamt die Negativsymptome erklärlich sind (vgl. Moore, West & Grace, 1999).

Diese Hypothese wird u.a. durch Befunde zur differentiellen Belegung der D<sub>2</sub>-Rezeptoren in den verschiedenen Hirnregionen bei Schizophrenen unter atypischen Neuroleptika gestützt. Diese setzen je nach Affinität zum D<sub>2</sub>-Rezeptor eher im temporalen Kortex an (bei niedriger Affinität, wie z.B. bei Clozapin oder Quetiapin) oder zeigen bei höherer D<sub>2</sub>-Affinität eine ausgeprägte limbische Selektivität (z.B. Risperidon), was für eine unterschiedliche Dopaminaktivität in den genannten Hirnregionen spricht (vgl. Arolt, 2006). Ebenso können Befunde zur Heraufregulation von D<sub>1</sub>-Rezeptoren in kortikalen Arealen als kompensatorischer Effekt eines Dopamin-Defizits dort angesehen werden, was sich besonders ausgeprägt im dorsolateralen präfrontalen Kortex finden ließ (vgl. Abi-Dargham, 2004).

Trotz dieser Belege setzte sich die Auffassung durch, dass die Komplexität der schizophrenen Symptomatik, insbesondere auch ihr schubartiger Verlauf, nicht allein durch eine Dysfunktion des Dopaminsystems erklärt werden könne, zumal post-mortem-Untersuchungen zu Veränderungen der Dopaminrezeptorenverteilung keine eindeutigen Ergebnisse erbrachten (vgl. Coyle, 2004; Jones & Pilowski, 2002) und angesichts des anzunehmenden polygenetischen Erbgangs der Schizophrenie die entsprechende Befundlage viel zu spärlich ist (vgl. Coyle, 2004).

Olney & Farber (1995) fassten Hinweise auf eine Beteiligung des Glutamatsystems zusammen und postulierten eine **N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptor-Unterfunktion** als zentralen pathophysiologischen neurochemischen Mechanismus der Schizophrenie.

Als entsprechende Hinweise können gelten:

- im Liquor cerebrospinalis bei Schizophrenen fanden sich niedrige Glutamatspiegel (Kim, Kornhuber, Schmid-Burgk & Holzmüller (1980))
- in späteren Untersuchungen wurden die Befunde von Kim *et al.* eindeutig repliziert und es ergab sich zudem eine inverse Korrelation des Glutamatspiegels mit dem Schweregrad der Positiv-Symptome Schizophrener (vgl. Faustman, Bardgett, Fauli, Pfefferbaum & Csernansky, 1999)
- die Gabe von NMDA-Antagonisten, z.B. des Narkosemittels Ketamin oder des auch als illegale Droge verwendeten Phenylciclidin (PCP, gebräuchlichster 'Szenename')

'angel dust'), verursacht ausgeprägte psychotische Symptome. Im Gegensatz zu anderen klassischen Halluzinogenen (z.B. LSD, Psilocybin) zeigt sich hierbei eine der schizophrenen Symptomatik sehr ähnliches psychopathologisches Bild u.a. mit ausgeprägten Positiv-, Negativ- und kognitiven Symptomen wie Konzentrations- und Aufmerksamkeitsstörungen, z.T. katatonen Störungen, emotionale Indifferenz und Desinteresse an sozialem Austausch (vgl. Gouzoulis-Mayfrank, 2008)

- eine Studie mit Schizophrenen (Olney, Newcomer & Farber, 1999) konnte nachweisen, dass die Gabe von PCP akute psychotische Symptome der Patienten verschlimmert bzw. im Stadium der Remission erneute psychotische Episoden auslösen konnte, in denen die Patienten dann Symptome zeigten, die ihren ersten (nicht durch PCP verursachten) psychotischen Episoden sehr ähnelten
- Substanzen wie z.B. ‚D-Serin‘, die die NMDA-Aktivität über die modulatorische Glycin-Seite des Rezeptors erhöhen, verbessern insbesondere die negativen und kognitiven Symptome der Schizophrenie (Tsai & Coyle, 2002)
- neuere post-mortem-Untersuchungen an Schizophrenen ergaben Veränderungen der Dichte und Anordnung der Glutamat-Rezeptoren im präfrontalen Kortex, Thalamus und Temporallappen (vgl. Goff & Coyle, 2001) mit einem Schwerpunkt auf den Rezeptoren auf kortiko-limbischen GABAergen Interneuronen (vgl. Coyle, 2004) – zentral für die Verbindungen zum Dopamin- und GABA-System und ebenso relevant hinsichtlich der in dieser Arbeit zentralen kognitiven Auffälligkeiten Schizophrener.

Grundlegende Annahme der Glutamat-Dysfunktions-Hypothese ist eine Hypofunktion derjenigen NMDA-Rezeptoren, die auf den genannten kortiko-limbischen GABAergen Interneuronen liegen. Innerhalb eines Regelkreises hemmen diese u.a. das dopaminerge System; die verminderte Exzitation durch die NMDA-Rezeptoren vermindert die Hemmung und führt zu einer erhöhten Dopaminausschüttung im limbischen System mit der genannten Folge des Auftretens psychotischer Symptome (vgl. Arolt, 2006).

Die Hypofunktion der NMDA-Rezeptoren auf den GABAergen Interneuronen betrifft aber auch das glutamaterge System an sich, da die GABAergen Interneurone auch auf die glutamatergen Pyramidenzellen selbst einen hemmenden Einfluss ausüben, wie Abbildung 2.3 veranschaulicht.

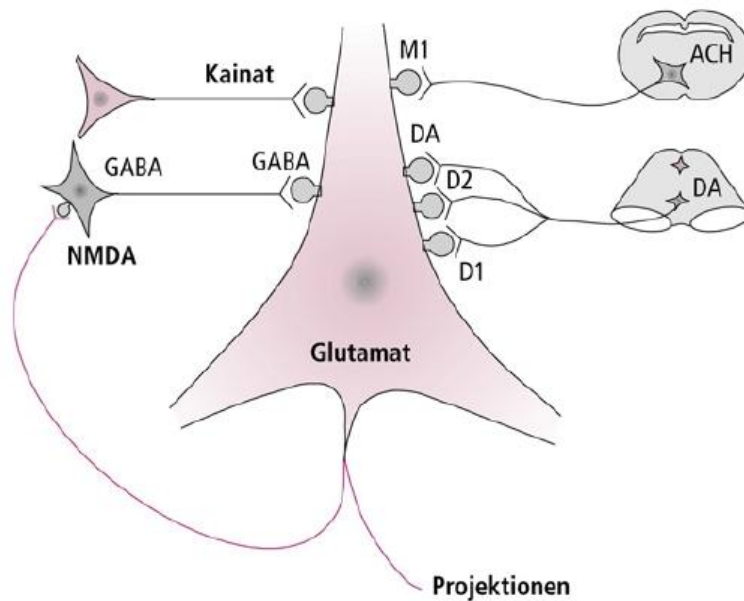


Abbildung 2.3: Darstellung der Folgen einer NMDA-Rezeptor-Unterfunktion auf das glutamaterge System (aus Braus, 2005; ACH=Acetylcholin; DA=Dopamin; D1=Dopamin-D<sub>1</sub>-Rezeptor; D2=Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptor; M1=Muskarin-M<sub>1</sub>-Rezeptor). Die NMDA-Rezeptoren liegen auf GABAergen inhibitorischen Neuronen, die wiederum glutamaterge Pyramidenzellen hemmen. Bei einer NMDA-Rezeptor-Unterfunktion ist damit die GABAerge Hemmung vermindert und die Pyramidenzelle wird durch andere exzitatorische Einflüsse glutamaterger, dopaminerger und cholinерger Rezeptoren geschädigt. Es resultiert eine glutamaterge Minderfunktion in den Projektionen.

Eine auf die Hypofunktion der NMDA-Rezeptoren zurückgehende Minderfunktion der GABAergen Neurone bedingt also eine verminderte Hemmung auch der glutamatergen exzitatorischen Pyramidenzellen selbst, der ein Überangebot an Glutamat bzw. eine neuronenschädigende übermäßige Erregung nachgeschalteter Strukturen und der Pyramidenzellen folgt, von Olney & Farber (1995) „excitotoxicity“ genannt. Diese Schädigung der Pyramidenzellen (durch Nekrose oder Apoptose) führt mit der Zeit zu einer (weiteren) glutamatergen Hypofunktion in den Projektionen u.a. zu den GABAergen Interneuronen.

Laut Olney & Farber (1995) sind mit der NMDA-Rezeptor-Unterfunktions-Hypothese eine ganze Reihe weiterer ätiopathogenetischer Erkenntnisse zur Schizophrenie schlüssig zu verknüpfen bzw. entsprechende ungeklärte Aspekte zu erhellen:

1. Die frühe Hirnentwicklungsstörung im Sinne Weinbergers steht mit der NMDA-Rezeptor-Unterfunktions-Hypothese im Einklang, da NMDA-Rezeptoren für die neuronale Differenzierung und die Etablierung oder Eliminierung von Synapsen (vgl. Kumuro & Rakic, 1993) bzw. die neuronale Migration und den Prozess des 'pruning' durch Apoptosis von essentieller Bedeutung sind und von daher für die neuronale Entwicklungsstörung bzw. die neuroanatomischen Auffälligkeiten Schizophrener verantwortlich sein könnten (vgl. Goff & Coyle, 2001).

2. Ebenso kann die Theorie den späten Erkrankungsbeginn bzw. die lange Latenz zwischen Beginn der Hirnentwicklungsstörung und klinischer Manifestation der Schizophrenie erklären: Die durch die NMDA-Rezeptor-Unterfunktion bewirkte verminderte Synapsenbildung im glutamatergen System stellt angesichts des infantilen 'Überangebots' an Synapsen zunächst kein Problem dar, nach dem 'pruning' macht sich die verminderte Anzahl der Synapsen als glutamaterge Unterfunktion bemerkbar (vgl. Goff & Coyle, 2001) und führt unterhalb einer kritischen Grenze zur Ausbildung psychotischer Symptome.
3. Das Fortschreiten quasi- bzw. funktionell-degenerativer Prozesse vor allem im kortiko-limbischen Bereich mit zunehmenden kognitiven Störungen bei einem Teil schizophrener Patienten kann durch Prozesse der 'Exzitoxizität' erklärt werden (vgl. Olney & Farber, 1995). Funktionsfähige NMDA-Rezeptoren sind für DAS Zustandekommen und den Ablauf der neuronalen Plastizität bzw. Langzeitpotenzierung essentiell, so dass die genannten Quasi-Degenerationsprozesse auch das glutamatunterfunktionsbedingte Ergebnis abnormer bzw. verminderter Plastizität darstellen könnten (vgl. Konradi & Heckers, 2003).
4. Nicht zuletzt stellt die Hypothese eine Verbindung zu aktuellen molekulargenetischen Befunden her, nach denen eine ganze Reihe der sog. 'Kandidatengene' für Schizophrenie (siehe Kap. 2.2.3) ihre Wirkung vermutlich durch verschiedene Effekte auf die NMDA-Rezeptor vermittelte Erregungsübertragung entfalten (vgl. Harrison & Weinberger, 2005).

Zusammenfassend ausgedrückt kann die Glutamat-Rezeptor-Defizit-Hypothese von Olney & Farber diverse Auffälligkeiten Schizophrener in den verschiedenen Neurotransmittersystemen miteinander plausibel zu verknüpfen. Gleichzeitig lässt sie sich mit Befunden aus anderen biologischen Funktionsebenen vereinbaren, speziell den neuroanatomischen und –strukturellen Auffälligkeiten Schizophrener (siehe Kap. 2.2.1) und genetischen Aspekten dieser Erkrankung (siehe Kap. 2.2.3).

### 2.2.3 Genetische Faktoren

Familienstudien zeigen übereinstimmend, dass bei Angehörigen schizophrener bzw. psychotischer Patienten ein z.T. deutlich erhöhtes Erkrankungsrisiko für Schizophrenie besteht, wobei dieses mit dem Grad der genetischen Verwandtschaft steigt (Wagner & Maier, 2008).

Dass die eindeutige familiäre Häufung nicht auf andere als genetische Faktoren zurückzuführen ist, zeigen vor allem Zwillingsstudien, die probandenweise Konkordanzraten von im Mittel 50-60 % für monozygote, hingegen nur etwa 10-20 % für dizygote Zwillinge aufweisen (Arolt et al., 2006). U.a. aus dem Verhältnis dieser beiden Konkordanzraten ergeben sich Schätzungen bzgl. der durch genetische Faktoren aufgeklärten Varianz, die in der Regel zwischen 60 und 80 % liegen (vgl. Cannon, Kaprio, Lonnquist, Huttunen & Koskenvuo, 1998; Sullivan, Kendler & Neale, 2003). Die Heritabilität der Schizophrenie ist

damit als deutlich höher einzuschätzen als bei den meisten anderen psychischen Erkrankungen (vgl. *Wagner & Maier, 2008*). Die Tatsache, dass die Konkordanzraten für monozygote Zwillinge nicht 100 %, sondern nur den o.g. Prozentsatz betragen, lässt aber den Schluss zu, dass weitere, nicht-genetische Faktoren an der Entstehung der Schizophrenie beteiligt sind.

Als krankheitsbegünstigend können Geburtskomplikationen mit Sauerstoffmangel, Infektionen der Mutter im zweiten Trimester der Schwangerschaft und Cannabiskonsum gelten, ebenso ungünstige Sozialisationsbedingungen. Für alle diese Umgebungsfaktoren gilt aber, dass sie insbesondere bei bestehender familiär-genetischer Belastung ihre krankheitsfördernde Wirkung entfalten, so dass zu vermuten ist, dass vor allem Gen-Umwelt-Interaktionen zur familiären Häufung bei der Schizophrenie führen (vgl. *ebd.*). So hatten Personen mit einem sog. Val-Polymorphismus auf dem COMT-Gen (s.u.) z.B. bei Cannabiskonsum ein ca. 11x so hohes Psychoserisiko wie Personen ohne Cannabiskonsum. Personen ohne diese Polymorphismusvariante hatten bei Cannabiskonsum kein erhöhtes Psychoserisiko (vgl. *Caspi, Moffitt, Cannon, McClay, Murray et al., 2005*) (siehe Kap. 4.2.1).

Nach allgemeiner Einschätzung stellt die Schizophrenie eine nicht nur multifaktorielle, sondern ebenso polygenetische Störung dar, bei der ein einzelnes Gen einen nur sehr begrenzten Teil zum Phänotyp beiträgt und weder hinreichend noch notwendig zur Ausbildung der Erkrankung ist, allerdings deren Auftretenswahrscheinlichkeit erhöht.

Da solche sog. Suszeptibilitätsgene sich wie alle Gene zunächst nur auf Hirnstruktur und –funktion auswirken und nur indirekt zu Krankheiten beitragen, wird ein besonderes Augenmerk auf den Zusammenhang dieser Gene mit neurobiologischen und –psychologischen Merkmalen der Erkrankung bzw. Erkrankungsvulnerabilität, den Endophänotypen, gelegt. Unter Endophänotypen werden biologische, psychophysiologische oder auch neuropsychologische Krankheitskorrelate verstanden, die als trait-Merkmale der Erkrankung gelten können, da sie spezifisch für die Erkrankung, zeitstabil und genetisch bedingt sind (siehe Kasten Endophänotyp-Kriterien).

#### **Endophänotyp-Kriterien (aus *Gottesman & Gould, 2003*)**

- The endophenotype is associated with illness in the population
- The endophenotype is heritable
- The endophenotype is primarily state-independent (manifest in an individual whether or not illness is active)
- Within families, endophenotyp and illness co-segregate
- The endophenotype found in affected family members is found in nonaffected family members at a higher rate than in the general population

Endophänotypen sind weniger komplex determiniert als die (oft heterogenen) klinischen Symptome einer Erkrankung, unmittelbar mit den primären Ursachenfaktoren dieser

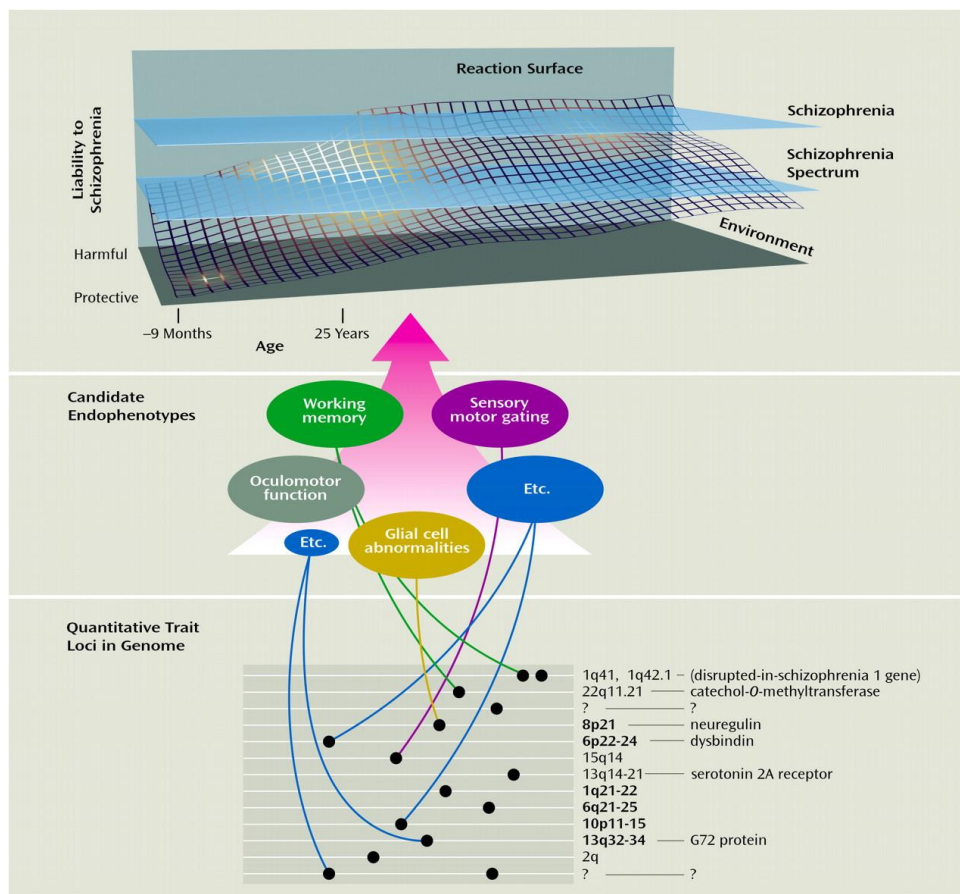
verbunden und auch bei Personen nachweisbar, die z.B. aufgrund protektiver Faktoren keine manifeste Erkrankung oder gfs. eine andere Spektrumsstörung entwickeln (z.B. biologische Verwandte von Schizophrenen) (vgl. *Wagner & Maier, 2008*). In genetischen Studien weisen Endophänotypen öfter stärkere Kopplungssignale auf Chromosomen auf als die Krankheit selbst (vgl. *Gur, Calkins, Gur, Horan, Nuechterlein et al., 2006*). Endophänotypen werden im Sinne intermediärer Phänotypen als Brücke zwischen Genotyp und klinischem Phänotyp angesehen.

Als Endophänotypen für die Schizophrenie gelten im Allgemeinen u.a. (vgl. *Arolt et al., 2006; Wagner & Maier, 2008*)

- eine Störung der langsamen Augenfolgebewegungen
- eine verminderte P50-Inhibition bei akustisch evozierten Potentialen als Indikator für eine verminderte sensorische Filterfunktion (*siehe Kap. 2.3.2.1*)
- Störungen der Daueraufmerksamkeit
- Störungen des Arbeitsgedächtnisses als mögliche Folge von Dysfunktionen im dorsolateralen präfrontalen Kortex und/oder des Hippocampus
- fMRI Minderaktivierung bei definierten Leistungen

Abbildung 2.4 illustriert den möglichen Zusammenhang zwischen Suszeptibilitätsgenen der Schizophrenie, den Endophänotypen und dem möglichen Krankheitsausbruch.

Abbildung 2.4: Gene Regions, Genes, and Putative Endophenotypes Implicated in a Biological Systems Approach to Schizophrenia Research (*aus Gottesman & Gould, 2003*)



Die Auswahl der in dieser Arbeit verwendeten neuropsychologischen Instrumente hat sich u.a. am Konzept der Endophänotypen orientiert bzw. konnten so auch die genetischen Aspekte des Unterschieds zwischen drogeninduzierter und schizophrener Psychose bei bestehendem Cannabismisbrauch berücksichtigt werden. Wie in Kap. 4.1.2 ausgeführt, berührt dies auch die in der klinisch-psychopathologisch bzw. epidemiologisch orientierten Literatur zur Komorbidität von Cannabiskonsum und psychotischen Störungen diskutierten Frage, ob zur Ausbildung psychotischer Symptome bzw. einer drogeninduzierten Psychose eine (schizophreniespezifische) Vulnerabilität erforderlich ist.

Mit Hilfe unterschiedlicher Methoden und Suchtstrategien hat die genetische Forschung nach Jahren eher erfolgloser Suche u.a. mit Hilfe des Konzepts der Endophänotypen und einer Kombination aus genetischen Kopplungs- und Assoziationsstudien eine Reihe von sog. Kandidatengenen für Schizophrenie identifiziert. Als Kandidatengene gelten Gene, die für Proteine kodieren, die in einem plausiblen Zusammenhang mit der Ätiologie der Erkrankung stehen, und bei denen Polymorphismen, insbesondere ‚Single Nucleotide Polymorphism‘ (SNP), von einem oder beiden Allelen überzufällig häufig bei Erkrankten bzw. deren Angehörigen im Vergleich zu Kontrollen vorkommen. Zu den wichtigsten dieser Gene gehören (vgl. Arolt *et al.*, 2006; Wagner & Maier, 2008):

- **Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Gen:** Die Catechol-O-Methyltransferase ist als Enzym neben der Monoaminoxidase (MAO) zuständig für den Dopaminabbau im Hirnstoffwechsel, wobei zwei etwa gleich häufige Polymorphismen (Met und Val) im COMT-Gen auf Chromosom 22q11 vorliegen. Das Met-Allel führt zu einer deutlichen Abnahme der COMT-Enzymaktivität, das Val-Allel zu einem beschleunigten Abbau von Dopamin. Letzteres könnte die gefundene verminderte dopaminerge Signalübertragung in präfrontalen Regionen erklären, die ihrerseits eine gesteigerte dopaminerge Aktivität in mesolimbischen Arealen zur Folge hat (die sog. Hypofrontalität, siehe Kap. 2.2.2). In der klassischen Untersuchung von Egan, Goldberg, Kolachana, Callicott, Mazzanti *et al.* (2001) konnte eine dosisabhängige Assoziation des Val-Allels mit bestimmten kognitiven Leistungen, die dem präfrontalen Kortex zugeschrieben werden, nachgewiesen werden (u.a. Wisconsin Card Sorting Test, Arbeitsgedächtnis- und Konzeptbildungsaufgaben, siehe Kap. 5). Die besondere Bedeutung des COMT-Gens für diese kognitiven Leistungen rührt u.a. daher, dass der Abbau von Dopamin - im Gegensatz z.B. zum Striatum - nicht vorrangig über den Dopamintransporter, sondern über das COMT-Enzym erfolgt (Tunbridge, Harrison & Weinberger, 2006). Assoziationsstudien haben ergeben, dass die genetische Weitergabe des Val-Allels vermutlich mit einem höheren Schizophrenierisiko assoziiert ist (vgl. Arolt *et al.* 2006), insbesondere wenn es mit weiteren Suszeptibilitätsgenen wie dem GMR3 interagiert (vgl. Tan, Callicott & Weinberger, 2007)
- **GRM3:** GRM3 reguliert als metabotroper Glutamatrezeptor synaptisches Glutamat, das entsprechende Gen gilt als interessantes Kandidatengen, da die Region auf Chromosom 7q21, die dieses Gen umfasst, in Kopplungsstudien mit der Erkrankung verbunden war bzw. sich in Assoziationsstudien Zusammenhänge zwischen SNPs im GMR3 und der Erkrankung fanden. Egan, Straub, Goldberg, Yakub, Callicott *et al.*

(2004) stellten fest, dass ein häufiger Haplotyp dieses Gen stark mit Schizophrenie assoziiert und ein 'Single Nucleotide Polymorphism' (SNP) des A-Allels dieses Haplotyps mit schlechteren Leistungen in einer Wortlistengedächtnisaufgabe, höheren präfrontalen Aktivierungen bei einer Gedächtnisaufgabe und geringeren N-Acetyl-Aspartat(NAA)-Konzentrationen im linken und rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex verbunden ist.

- **Dysbindin-Gen:** Direkt mit der Glutamaterezeptorhypofunktionshypothese verbunden sind Befunde zum DTNBP1(dystrobrevin-binding protein 1), kurz Dysbindin-Gen, auf Chromosom 6p22, dessen Assoziation mit Schizophrenie als gut gesichert gelten kann (Straub, Jiang, MacLean, Ma, Webb et al., 2002; Schwab, Knapp, Mondabon, Hallmeyer, Borrmann-Hassenbach et al., 2003). Dysbindin kann u.a. die NMDA-Rezeptorfunktion über die neuronale Nitrosyl-Synthase beeinflussen, im Tierversuch existieren Verbindungen zur Steuerung der Augenfolgebewegungen (s.o.) (Sillitoe, Benson, Blake & Hawkes, 2003). Gesunde Personen mit einem entsprechenden Risikohaplotyp zeigten geringere globale kognitive Leistungen bzw. ein geringeres räumliches Arbeitsgedächtnis (Burdick, Lencz, Funke, Finn, Szeszko et al., 2006).
- Auch für das NRG1(**Neuregulin1**)-Gen auf Chromosom 8p12-p21 gilt die Assoziation mit der schizophrenen Störung als gesichert (vgl. Maier, Zobel & Rietschel, 2003). Mit diesem (relativ großen) Gen sind Funktionen der Zellmigration, der Expression von Neurotransmitterrezeptoren sowie der glutamatergen Signalübertragung verbunden; von daher hat es auf die neuronale Entwicklung während der Embryogenese wie auch auf die neuronalen Funktionen im Erwachsenenalter im Sinne neuronaler Migration und synaptischer Plastizität Einfluss und korrespondiert damit mit den entsprechenden Befunden zur Genese der Schizophrenie (Entwicklungs- und NMDA-Unterfunktions-Hypothese, siehe Kap. 2.2.1 und 2.2.2).
- Für das **DISC1**(disrupted-in-schizophrenia 1)-Gen, bei dem u.a. in schottischen Familienstudien sowie einer finnischen Zwillingsstudie eine Kosegregation mit Schizophrenie festgestellt werden konnte und das ebenfalls an der Hirnentwicklung, der Neuroplastizität und dem Glutamatstoffwechsel beteiligt ist (Übersicht bei Cannon, Hennah, van Erp, Thompson, Lonnqvist et al., 2005), gilt schließlich, dass mit diesem Risikohaplotyp Volumenminderungen im präfrontalen Cortex verbunden sind.

Auffällig ist bei einer Gesamtschau der diskutierten Dispositionsgene die Beteiligung dieser vornehmlich an Prozessen der Hirnentwicklung und der prä- und postsynaptischen glutamatergen Transmission (vgl. Harrison & Weinberger, 2005). Wie in den entsprechenden Kapiteln angedeutet, lassen sich so die Bezüge zu den anderen, für die Ätiopathogenese der Schizophrenie relevanten biologischen Struktur- und Funktionsebenen herstellen.

Insgesamt ist es

„kaum zweifelhaft, dass Genvarianten, wahrscheinlich in Wechselwirkung mit Umweltfaktoren, sowohl die Disposition zur Entwicklung einer Schizophrenie beeinflussen als auch zu den hirnstrukturellen und –funktionellen Normabweichungen beitragen, die im Rahmen dieser Störung vielfach gefunden werden“ (Wagner & Maier, 2008).



## 2.3 Neuropsychologische Befunde und Theorien zur Schizophrenie

Die Tatsache, dass die Symptomatik schizophrener Psychosen ausgesprochen vielfältig ist, hat immer wieder zu erheblichen Schwierigkeiten geführt, die phänotypische Heterogenität aus genotypischen, neurobiologischen und psychopathologischen Faktoren befriedigend zu erklären (vgl. *Jahn & Rockstroh, 2006*). Dies gilt insbesondere für die unmittelbare Zuordnung einzelner (u.U. nicht zeitstabiler) psychopathologischer Phänomene zu Dysfunktionen auf neuronaler Ebene. Zur Herstellung einer solchen Zuordnung bedarf es u.a. normierbarer sowie valide und reliabel messbarer Merkmale, die im Rahmen einer deskriptiven Psychopathologie meist nicht ausreichend zur Verfügung stehen.

U.a. aus diesem Grund wurden und werden neuropsychologische und psychophysiologische Befunde zum Verständnis abweichender Hirnfunktionen als Korrelate, Mediatoren oder Ursachen schizophrener Psychopathologie herangezogen. Insbesondere dient die Neuropsychologie im Rahmen eines neurowissenschaftlichen Zugangs zur Psychopathologie dazu, die Verbindung zwischen charakteristischen neurophysiologischen Veränderungen und der psychischen Störung herzustellen. Hierzu wird auf die (normalen) vermittelnden kognitiven Prozesse zurückgegriffen, über deren neuronale Implementierung zumindest einiges bekannt ist bzw. die entsprechend überprüft sind (vgl. *Gauggel & Rathgeber, 2002*).

Insofern nimmt die Neuropsychologie die Stellung eines Bindegliedes zwischen den Krankheitsprozessen auf neuronaler Ebene und der Verhaltensebene bzw. der Psychopathologie ein. Angesichts der Vielzahl der gefundenen neuropsychologischen Defizite bei Schizophrenen (*siehe Kap. 2.3.1*) ist allerdings eine direkte Zuordnung neuropsychologischer Befunde zu einzelnen psychopathologischen Phänomenen und neuronalen Funktionen schwierig. Zudem kann auf Letztere nur indirekt über elektrokortikale oder funktionale Korrelate psychischer Funktionen geschlossen werden.

Dementsprechend haben sich – ausgehend von diesen Befunden – diverse neuropsychologische Theorien und Modelle zur Schizophrenie bzw. zu einzelnen Befunden und Symptomgruppen (z.B. Wahn, Halluzinationen, Negativsymptome) entwickelt, die Wesentliches zum Krankheitsverständnis einschl. der neuronalen Grundlagen beigetragen und entsprechende weitere Forschung angeregt haben. Nicht zuletzt zeichnen sich auch Instrumente einer neuropsychologischen Diagnostik der Schizophrenie ab, zu welcher diese Arbeit u.a. ebenfalls einen kleinen Beitrag leisten möchte.

Da die Befundlage und theoretischen Modellvorstellungen zu den in dieser Arbeit relevanten kognitiven Domänen Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis und Exekutivfunktionen später ausführlich referiert werden (*siehe Kap. 5*), sollen an dieser Stelle lediglich einige generelle Befunde bzw. Metaanalysen vorgestellt werden; im Bereich der theoretischen Modelle beschränkt sich die Darstellung neben einigen Hinweisen zu domänenspezifischer Theoriebildung (u.a. auch zur "Theory of mind") auf zwei übergeordnete neuropsychologische Modellvorstellungen, nämlich die Theorie der kognitiven Dysmetrie sowie die Theorie defizitären Handlungsmonitorings.

### 2.3.1 Neuropsychologische Befunde zur Schizophrenie

Metaanalysen und Überblicksartikel hinsichtlich neuropsychologischer und psychophysiologischer Untersuchungsbefunde von schizophrenen Probanden hinterlassen im Wesentlichen „den Eindruck breit gestreuter neuropsychologischer Beeinträchtigungen und reduzierter Aktivität bzw. Aktivierbarkeit kognitiver Funktionen, sichtbar in funktionellen und elektrokortikalen Korrelaten“ (*Jahn & Rockstroh, 2006, S. 413*). Angesichts der im vorherigen Kapitel referierten neurobiologischen Befunde, die sich im Wesentlichen als Konnektivitätsstörungen, also als Störungen der Verbindungen zwischen Hirnarealen darstellen, ist die Beeinträchtigung nahezu *aller* psychischer Funktionen wie Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Denken, Emotionen und Handlungskontrolle nicht verwunderlich. Als besondere Probleme der neuropsychologischen Schizophrenieforschung haben sich die erhebliche interindividuelle Variabilität der Befunde und die z.T. fragliche Spezifität der Beeinträchtigungen herausgestellt.

Eine Studie von *Heinrichs & Zakzanis (1998)* bearbeitete metaanalytisch das gesamte Spektrum neuropsychologischer Beeinträchtigungen schizophrener Patienten. Die Autoren analysierten 204 Studien aus den Jahren 1980 – 1997 mit insgesamt 7420 schizophren erkrankten, überwiegend männlichen und medizierten Patienten (Durchschnittsalter 34,2 J., Krankheitsdauer im Durchschnitt 12,8 J.) und 5865 gesunden Kontrollprobanden.

Abbildung 2.5 zeigt die Ergebnisse der Metaanalyse bzgl. der verwendeten neuropsychologischen Instrumente nach Effektgröße geordnet.

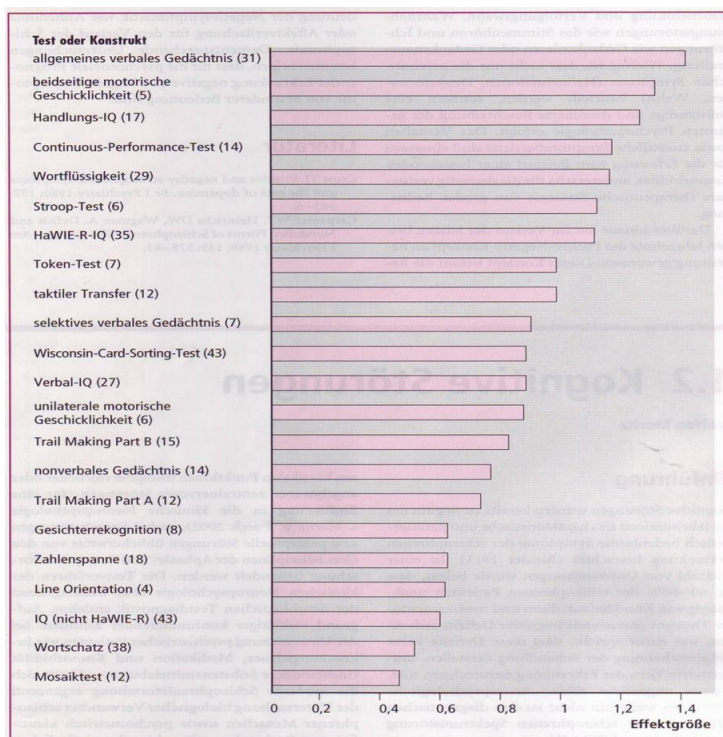
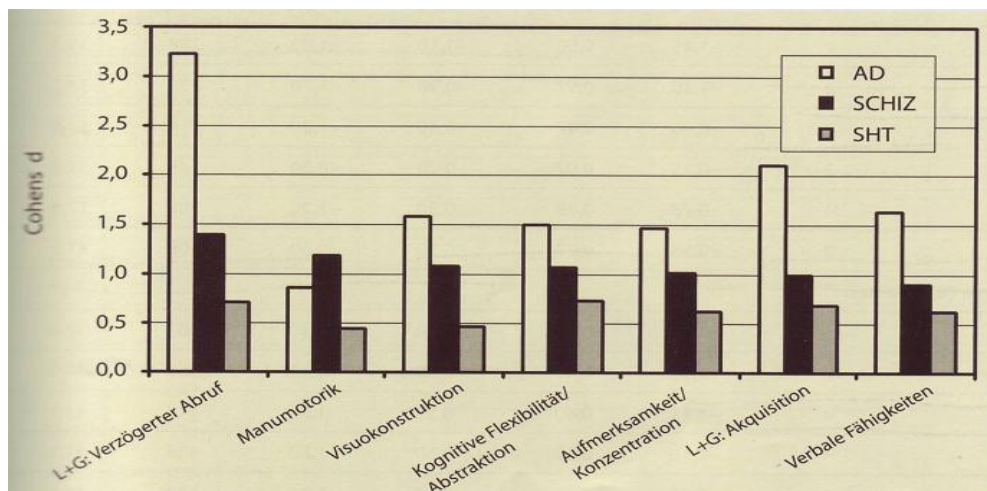


Abbildung 2.5: Ergebnisse der Metaanalyse von *Heinrichs & Zakzanis (1998)* bzw. Effektgrößen (Cohen's d) bzgl. der verwendeten Tests (in Klammern ist die Anzahl der zugrunde liegenden Studien angegeben) (aus *Moritz, 2005*)

Zu erkennen ist, dass das kognitive Leistungsvermögen schizophrener Patienten von dem gesunder Kontrollprobanden deutlich abweicht. Vergleiche mit Patienten mit leicht- bis mittelgradigem Schädel-Hirn-Trauma, aber auch depressiven und Patienten mit Zwangsstörungen zeigten ebensolche Abweichungen schizophrener Probanden, im Vergleich zu Patienten mit Demenz erzielten diese zumeist bessere Resultate (siehe Abbildung 2.6)

Abbildung 2.6: Mittlere Effektstärken im Vergleich zwischen schizophrenen Patienten (SCHIZ) und gesunden Kontrollprobanden. In der Graphik sind zum Vergleich die entsprechenden mittleren Effektstärken von Patienten mit leichter bis mittelgradiger Alzheimer-Demenz (AD) bzw. leicht- bis mittelgradigen Schädel-Hirn-Traumen (SHT) enthalten. Zakzanis (1999) zit. n. Jahn & Rockstroh, 2006 (Erläuterungen siehe Kasten unter Abbildung).



- Lernen und Gedächtnis - verzögerter Abruf (freie oder gestützte Wiedergabe, Wiedererkennen von verbalem und nichtverbalem Lernmaterial einschließlich Altgedächtnis)
- Manumotorik und manuelle Geschicklichkeit (Fingertapping, Sortieraufgaben, Griffkraft)
- visuelle und konstruktive Fähigkeiten (diverse visuoperzeptive, visuokognitive und visuokonstruktive Leistungen sowie Handlungs-IQ nach Wechsler)
- kognitive Flexibilität und Abstraktion (generell: exekutive Funktionen einschließlich Konzeptbildung, Planen, strategisches Denken und Problemlösen)
- Aufmerksamkeit und Konzentration (incl. Selektion und Vigilanz)
- Lernen und Gedächtnis – Akquisition (einschließlich Lernkapazität, unmittelbares Behalten von verbalem und nichtverbalem Lernmaterial)
- verbale Fähigkeiten (u.a. Verbal-IQ nach Wechsler, Sprachverständnis, Nomination, semantische und phonematische Wortflüssigkeit, Leseleistung)

„Dieses Ergebnis bestätigt (...), dass schizophren erkrankte Patienten - als diagnostische Gruppe in toto betrachtet - ein breites Spektrum kognitiver Beeinträchtigungen zeigen ohne Anhaltspunkte für ein dominantes und damit vielleicht auch ätiopathogenetisch oder wenigstens psychopathologisch zentrales Defizit“ (Jahn & Rockstroh, 2006, S. 393).

D.h. auch auf neuropsychologischem Gebiet gibt es keinen Hinweis auf eine einzelne Funktion oder eine lediglich regionale Dysfunktion, aus neuropsychologischer Sicht erscheint die Schizophrenie

„als eine diffuse Funktionsabweichung des gesamten Gehirns, (...) als eine Art ‚Multisystemerkrankung‘ in wechselnden Intensitätszuständen“ (ebd., S. 404).

Allerdings darf die schon erwähnte sehr hohe interindividuelle Heterogenität der Befunde nicht unberücksichtigt bleiben; die meisten Effektstärken in der Studie von *Heinrichs & Zakzanis (1998)* liegen bei oder nahe 1,0, was einer näherungsweisen Verteilungsüberlappung von ca. 45 % entspricht. Demgemäß liegen die Leistungen von knapp der Hälfte der schizophrenen Patienten in der Streubreite der gesunden Kontrollprobanden bzw. zeigen nur etwas mehr als die Hälfte der Patienten eindeutige Defizite. Offenbar existieren Subgruppen von Patienten, die kaum bzw. solche, die erhebliche Leistungseinbußen aufweisen. Zudem muss von einer erheblichen Schwankung der Leistung Schizophrener im Verlauf der Erkrankung und damit intraindividuelle Heterogenität ausgegangen werden.

Auch muss beachtet werden, dass sich die umfassende Metaanalyse von *Heinrichs & Zakzanis* auf relativ 'alte' Daten bzw. Studien bezieht, die häufiger nicht auf heutige neuropsychologische Konstrukte wie Arbeitsgedächtnis oder Exekutivfunktionen bezogen waren, was u.U. eine Erklärung für geringere Effektstärken darstellen könnte. Aktuelle neuropsychologische Metaanalysen zu kognitiven Störungen Schizophrener orientieren sich abweichend von *Heinrichs & Zakzanis* zumeist an unterschiedlichen kognitiven Domänen, vor allem Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis und Exekutivfunktionen.

So fanden *Aleman, Hijman, de Haan & Kahn (1999)* stabile und weitreichende **mnestische Beeinträchtigungen** schizophrener Probanden, die sich als unabhängig von Alter, Medikation, Dauer der Erkrankung, Schwere der Psychopathologie und positiven Symptomen erwiesen; es zeigte sich lediglich eine schwache Assoziation mit der Negativsymptomatik.

*Johnson-Selfridge & Zalewski (2001)* fanden in ihrer Metaanalyse erhebliche **Beeinträchtigungen bzgl. exekutiver Funktionen** mit Effektstärken von -1,4 – -1,5. Dabei fanden sich signifikante Korrelationen dieser Beeinträchtigungen mit Positiv- und Negativsymptomatik (gemessen mit SANS und SAPS), ebenso deutliche Abweichungen von anderen psychiatrischen Patientengruppen. Ein (negativer) Einfluss von Medikation (erfasst durch Chlorpromazinäquivalenten) und Krankheitsdauer konnte nicht festgestellt werden. Interessanterweise fanden die Autorinnen deutlich stärkere exekutive Funktionsbeeinträchtigungen für nicht-medizierte Patientenstichproben (Glass  $\Delta = -1,99$  bei 9 Studien mit  $N=706$ ) als für medizierte (Glass  $\Delta = -1,3$  bei 37 Studien mit  $N=2904$ ), was den Schluss nahelegt, dass Neuroleptika die exekutive Leistungsfähigkeit schizophrener Patienten eher verbessert, vor allem aber offenbar nicht verursacht.

Studien mit **Neuroleptika** naiven, ersterkrankten Schizophrenen (*Saykin, Gur, Gur, Mozley, Mozley et al., 1991; Mohamed, Paulsen, O'Leary, Arndt & Andreasen, 1999*) erbrachten zudem, dass diese gleichermaßen ausgeprägte Defizite in den o.g. kognitiven Funktionsbereichen aufweisen (vgl. auch *Review von Torrey, 2002*). Mit Ausnahme einiger sog. Atypika (z.B. Clozapin, Aripiprazol), bei denen es Hinweise auf Verbesserung kognitiver Störungen gibt (vgl. *Keefe, Silva, Perkins & Lieberman, 1999; Koch, 2006*), scheint der Einfluss von Neuroleptika auf die Kognition bzw. neuropsychologische Defizite im positiven

wie negativen Sinne eher gering zu sein (vgl. *Mortimer, 1997; Meltzer & McGurk, 1999; Keefe et al. 1999; Bilder et al., 2007*).

Das **prämorbid Intelligenzniveau** hat zudem Einfluss auf die Feststellbarkeit neuropsychologischer Defizite. In der Metaanalyse von *Heinrichs & Zakzanis (1998)* zeigten sich dann schlechtere Leistungen Schizophrener bei exekutiven Funktionen (WCST), wenn diese sich hinsichtlich des Gesamt-IQ von den Kontrollprobanden unterschieden. In einer groß angelegten Studie von *Weickert, Goldberg, Gold, Bigelow, Egan & Weinberger (2000)* wurde dieses Ergebnis repliziert und differenziert, die Autoren fanden 3 Gruppen schizophrener Patienten:

- *Gruppe 1* zeigte einen im Vergleich zum prämorbidem Status verringerten IQ, was mit einer Abnahme der exekutiven Funktions- und der Gedächtnisfähigkeit sowie Aufmerksamkeitsbeeinträchtigungen verbunden war
- In *Gruppe 2* fand sich sowohl prämorbid als auch aktuell ein im Vergleich zur Gesamtstichprobe niedrigerer IQ; hier waren neben Verschlechterungen der genannten Leistungen wie bei Gruppe 1 auch Abnahmen der Sprach- und visuellen Informationsfähigkeit zu beobachten.
- *Gruppe 3* bildete eine Gruppe von Patienten mit normalem IQ, diese zeigte mit einer ausschließlichen Verschlechterung der exekutiven Funktionsfähigkeit und der Aufmerksamkeit die wenigsten kognitiven Veränderungen.

Die in Zusammenhang mit dem Intelligenzniveau lange vorherrschende These, dass schizophrene Patienten mit vorwiegend paranoider Symptomatik höhere IQ-Werte und vor allem weniger kognitive Defizite aufweisen als nicht paranoide, ist nach heutiger Studienlage nicht mehr haltbar. So unterscheiden sich beide diagnostische Subgruppen nicht hinsichtlich verbaler und visuell-räumlicher Fähigkeiten; auch die in einigen Studien gefundenen besseren Leistungen paranoider Patienten in den Bereichen Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen, Gedächtnis und Motorik konnten oftmals nicht repliziert werden (vgl. *Zalewski, Johnson-Selfridge, Ohriner, Zarella & Seltzer, 1998*).

Neuropsychologische Defizite sind i.d.R. schon bei ersterkrankten Patienten vorhanden und in Umfang und Ausprägung denen chronifizierter schizophrener Patienten vergleichbar (vgl. *Addington, Brooks & Addington, 2003*) bzw. scheinen schon in sehr frühen Stadien der Erkrankung zu bestehen und zumindest in den ersten 3-5 Jahren der Erkrankung keinen wesentlichen Veränderungen unterliegen (*Addington, Saeedi & Addington, 2005; Hoff, Sakuma, Wieneke, Horon, Kushner et al., 1999*).

Wie in Kap. 2.2.3 erwähnt, kommen einige neuropsychologische Defizite als Endophänotypen der Schizophrenie in Betracht, u.a. da sich diverse Normabweichungen in neuropsychologischen Parametern auch bei biologischen Verwandten schizophrener Erkrankter ohne eine Lebenszeitdiagnose einer psychotischen Störung finden lassen. Dies gilt besonders für die Bereiche Daueraufmerksamkeit, verbales und Arbeitsgedächtnis (*Appels, Sitskoorn, Westers, Lems & Kahn, 2003; Glahn, Therman, Manninen, Huttunen, Kaprio et al., 2003*). In

einer Metaanalyse konnten *Sitskoorn, Alaman, Ebisch, Appels & Kahn (2004)* diese Befunde im Wesentlichen bestätigen und fanden bei den Verwandten mit Effektstärken von 0,28-0,54 etwa die Hälfte des Ausmaßes der bei schizophrenen Patienten gefundenen Defizite.

Für die Fragestellung dieser Arbeit ist nach Ansicht des Autors zusammenfassend festzuhalten, dass sich bei Schizophrenen zumindest teilweise spezifische, stabile und von Variablen wie Neuroleptikabehandlung und psychopathologischen Unterformen der Schizophrenie weitgehend unabhängige Defizite feststellen lassen, was mit der Hypothese des 'trait'-Charakters allgemeiner kognitiver Defizite schizophrener Patienten im Einklang steht. Insbesondere scheint dies für Aufmerksamkeits-, mnestiche und Störungen der Exekutivfunktionen zu gelten (siehe u.a. *Weickert et al., 2000*).

Nicht unberücksichtigt bleiben darf der offensichtlich bestehende Einfluss des prämorbidem Intelligenzniveaus auf die kognitiven Defizite. Auch die Tatsache, dass der Überlappungsbereich der Leistungen Schizophrener mit denen Gesunder relativ groß ist, ist für die Fragestellung dieser Arbeit bzw. den vorgesehenen Vergleich der Leistung Schizophrener im neurokognitiven Bereich mit der Cannabisabhängiger von nicht geringer Bedeutung. Dementsprechend sind im Versuchsplan dieser Studie die Kontrollvariablen prämorbidem Intelligenz und Einzelvergleiche der schizophrenen Probanden mit gesunden Kontrollprobanden vorgesehen (*siehe Kap. 7.1 und 7.3.5*). In den Kapiteln zu den in dieser Arbeit zentralen neuropsychologischen Domänen bzw. entsprechenden Instrumenten wird auf die Frage der Bedeutsamkeit der neuropsychologischen Defizite erneut eingegangen.

### 2.3.2 Elektromagnetische und funktionell-bildgebende Befunde

Wie im Bereich der Neurobiologie bei der Identifizierung hirnstruktureller Auffälligkeiten Schizophrener spielen bildgebende Verfahren auch im Bereich der Neuropsychologie der Schizophrenie eine überragende Rolle, als sie eine Verbindung zwischen kognitiven, perzeptiven, emotionalen oder behavioralen Prozessen und deren neuronalen Grundlagen herstellen können. Dem Gehirn wird bei diesen Prozessen praktisch „über die Schulter geguckt“, insbesondere haben bildgebende Verfahren wie fMRT und PET die Funktion, die an dem Prozess beteiligten Neuronenverbände genauer zu lokalisieren und räumlich einzugrenzen, indem begleitende lokale Veränderungen in Metabolismus (Glukoseumsatz beim PET) und Blutfluss (bzw. Sauerstoffumsatz im fMRT) gemessen werden.

Auch elektromagnetische Untersuchungen spielen in der Grundlagenforschung der Schizophrenie seit Jahrzehnten eine große Rolle und haben vor allem hinsichtlich reizkorrelierter Aktivität zu einigen zentralen Einsichten zum Ablauf und Wesen neuropsychologischer Auffälligkeiten geführt. In diesen Verfahren, insbesondere dem EEG, wird die elektromagnetische Aktivität von Nervenzellverbänden in der Großhirnrinde abgebildet und erlaubt aufgrund einer hohen zeitlichen Auflösung eine zeitgenaue Abbildung psychischer Prozesse.

An dieser Stelle sollen unter Hinweis auf die späteren Kapitel lediglich einige typische Befunde und generelle Erkenntnisse zu neuropsychologischen Defiziten vorgestellt werden.

### 2.3.2.1 Beispiele EEG-gestützter Befunde

Mit Hilfe des gemittelten ereigniskorrelierten Potentials (EKP) auf distinkte Stimuli wurden im Rahmen experimenteller Untersuchungsparadigmen bei Schizophrenen einzelne Schritte in der Informationsverarbeitung und Handlungsvorbereitung untersucht. Hierzu wurden insbesondere die Amplituden der elektrischen Aktivität mit denen gesunder Kontrollprobanden verglichen und als Ausdruck psychischer Dysfunktionen oder psychopathologischer Symptome interpretiert.

So zeigten sich bei schizophrenen Probanden beispielweise Auffälligkeiten bei der sensorischen Reizaufnahme bzw. dem sog. '**sensorischen gating**'. Die im Sinne einer präattentiven Habituation zu beobachtende geringere Amplitude 50 ms nach der Reizpräsentation bei Wiederholung des Reizes (die sog. P50-Suppression) ist bei schizophrenen Patienten deutlich geringer ausgeprägt, was als defizitärer Filtermechanismus interpretiert werden kann. Die Folge wäre eine sensorische Überbelastung mit negativen Auswirkungen auf die Daueraufmerksamkeit. In klinischer Hinsicht läge hierin u.U. eine Erklärung für die leichtere Ablenkbarkeit und schlechtere Vigilanzleistung sowie insgesamt für Teile des negativen Symptombereichs (vgl. *Fallgatter & Langer, 2008*).

Ein zweites Beispiel stellt die sog. '**mismatch negativity**' (MMN) dar, die ebenso wie die P50-Inhibition als Vulnerabilitätsmarker bzw. Endophänotyp der Schizophrenie diskutiert wird (vgl. *Braff & Light, 2004; Gottesman & Gold, 2003; siehe Kap 2.2.3*). Hierbei handelt es sich um eine Reaktion auf die Präsentation einzelner physikalisch abweichender Reize (meist akustischer Art) in einer Serie von gleichen Reizen, die bei gesunden Probanden zu einer fronto-temporalen Negativierung im EEG im Latenzbereich von 200ms führt. Dieses als „Mismatch-Negativierung“ bezeichnetes Differenzpotential (zum üblichen Reiz) ist bei Schizophrenen deutlich in der Amplitude vermindert. Dieses Phänomen besitzt eine hohe Retest-Reliabilität und erwies sich in Studien als unabhängig von Neuroleptika-Behandlung (vgl. *Braff & Light, 2004; Torrey, 2002*). Generiert wird die MMN teilweise auch im dorsolateralen präfrontalen Kortex.

Interpretiert wird die geringere MMN bei Schizophrenen vor allem im Sinne einer mangelhaften vorbewussten und Gedächtnis basierten Differenzierung von relevanten und irrelevanten Reizen mit Bezügen zur Positiv-Symptomatik (u.a. Wahn und Halluzinationen) (vgl. *Jahn & Rockstroh, 2006*), die von Aufmerksamkeitsprozessen als unterscheidbar angesehen wird (*siehe Kap. 5.1.1*).

Auch im nicht ereigniskorrelierten Spontan-EEG zeigen sich konsistent Auffälligkeiten schizophrener Probanden im Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen. So konnte z.B. eine deutlich verminderte Kohärenz der Oszillationsmuster im Spontan-EEG zwischen frontalen und temporalen Arealen bei Schizophrenen festgestellt werden (*Knott, LaBelle, Jones &*

*Mahoney, 2002*), was im Rahmen der Diskonnektivitätshypothese als Hinweis auf eine gestörte frontotemporale Vernetzung interpretiert wird (*siehe Kap. 2.3.2.2*).

Eine wichtige Rolle spielen Untersuchungen mit Hilfe des EEG auch im Bereich der Aufmerksamkeitsfunktionen von schizophrenen Probanden, hierauf wird in Kap. 5.1.2 eingegangen.

### **2.3.2.2 Generelle Befunde aus funktionellen bildgebenden Verfahren: Von der Hypofrontalität zur Netzwerkstörung**

Bildgebende Verfahren haben vor allem durch die Möglichkeit des fMRT und PET ganz wesentlich zum Erkenntnisfortschritt bzgl. der pathogenen neuronalen und neuropsychologischen Prozesse der Schizophrenie beigetragen. Über die in Kap. 2.2.1 berichteten neuroanatomischen und –strukturellen Befunde hinaus konnten durch die Kombination von neuropsychologischen Verfahren und Bildgebung psychische Funktionen und damit auch Defizite Schizophrener lokalisiert bzw. umschriebenen Hirnarealen zugeordnet werden.

Neben Ruhemessungen bildet die zerebrale Aktivierungsmessung unter neuropsychologischen Stimulationsparadigmen einen der häufigsten Untersuchungsansätze im Bereich der funktionellen bildgebenden Forschung. Hierbei fanden sich häufig Minderaktivierungen, verminderte Durchblutung bzw. ein reduzierter Metabolismus in frontalen Arealen im Sinne einer auch funktionellen 'Hypofrontalität'. In einer Studie von *Weinberger, Berman & Frith (1996)* zeigte sich dies bei PET-Untersuchungen unter Ruhebedingungen bei 60%, unter kognitiver Aktivierung bei 90 % aller Studien mit Schizophrenen bis 1996. Auch neuere fMRT-Untersuchungen erbrachten immer wieder Hinweise auf eine (belastungsabhängige) Hypofrontalität bei schizophrenen Patienten, so z.B. im dorsolateralen präfrontalen Kortex z.B. bei Durchführung von Arbeitsgedächtnisaufgaben (*Ausführliches hierzu siehe Kap. 5.2.2*).

Allerdings zeigte sich eine im Vergleich mit gesunden Probanden entsprechende frontale Minderaktivierung gemäß der Übersichtsarbeit zu Untersuchungen zum Arbeitsgedächtnis von *Walter & Wolf (2002)* insgesamt nur in 60 % aller Studien, ein Viertel der Studien zeigte keine frontalen Aktivierungsunterschiede und weitere 15 % verstärkte frontale Aktivierungen bei Patienten mit Schizophrenie.

Eine inzwischen allgemein akzeptierte Erklärung dieser inkonsistenten Ergebnisse konnten die Arbeitsgruppen jeweils um *Callicott (Callicott, Egan, Mattay, Bertolino, Bone et al., 2003)* und *Manoach (Manoach, Gollub, Benson, Searl, Goff et al., 2000)* aufgrund umfangreicher Untersuchungen u.a. mit kognitiv intakten Zwillingen von Schizophrenen mit der Hypothese der 'physiologischen Ineffizienz' anbieten, die den Schwierigkeitsgrad der Aufgabe und die aktuelle Testleistung mit berücksichtigt. Grundsätzlich ist die Interpretierbarkeit der Befunde von bildgebenden Verfahren mit neuropsychologischen Stimulierungsparadigmen eingeschränkt, wenn zwischen schizophrenen Probanden und



Kontrollen erhebliche Leistungsunterschiede in den verwendeten Verfahren bestehen (Gruber, 2005). Die o.g. Autoren haben dementsprechend eine Veränderung der Relation zwischen Aufgabenschwierigkeit und Hirnaktivierung bei schizophrenen Probanden postuliert. Die präfrontale Aktivierung folgt demnach im Verhältnis zur Schwierigkeit einer umgekehrt U-förmigen Funktion, die bei Patienten mit Schizophrenie (und kognitiv unauffälligen Zwillingen von Schizophrenen) nach links verschoben ist. D.h. bei geringen Leistungsanforderungen sind Patienten mit Schizophrenie eher hyperfrontal, bei mittleren normofrontal und erst bei hohen Leistungsanforderungen hypofrontal (*siehe auch Abb. 5.8 in Kap. 5.2.2*).

Wesentliche Erkenntnis der Studien mit bildgebenden Verfahren und zugleich Grundlage der entsprechenden späteren Forschungsbemühungen war die erstmals für die Schizophrenie von *Friston & Frith* (1995) aufgestellte Hypothese, dass lokalisierte Pathologien kortikaler Areale wie die des dorsolateralen präfrontalen Kortex zwar einige Zeichen der Schizophrenie erklären können. Grundsätzlich seien aber die Interaktionen bzw. die Integration verschiedener kortikaler Areale im Sinne von Netzwerkausfällen insbesondere im präfrontal-temporal-subkortikalen Bereich für die Gesamtsymptomatik der Schizophrenie verantwortlich. Derartige dysfunktionale Interaktionen würden sich auf physiologischer Ebene in Störungen der funktionalen Verbindungen, auf kognitiver Ebene als neuropsychologisches Defizit bzw. klinische Symptomatik und global als Unfähigkeit zur Integration von Wahrnehmung und Reaktion äußern (*Näheres zur neuropsychologischen Theorie von Frith siehe Kap. 2.3.3.1 und 2.3.3.3*).

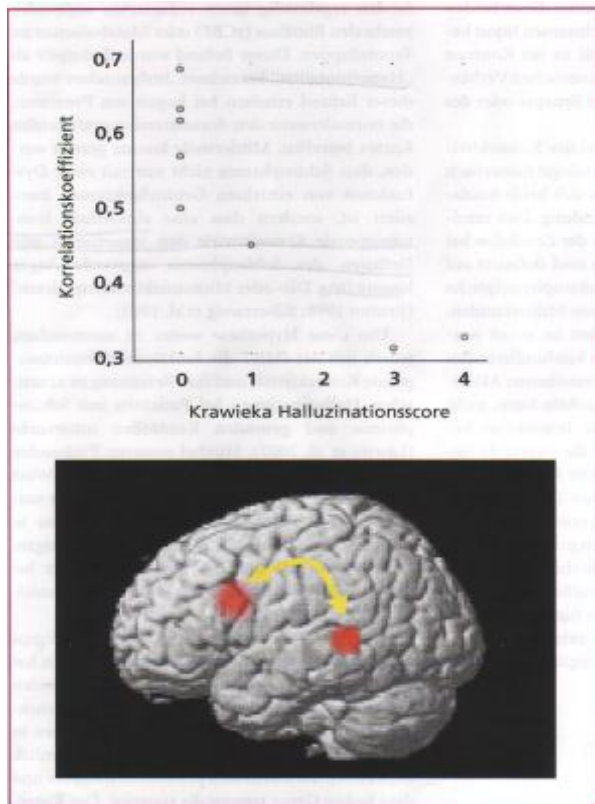
In der neuronalen Bildgebung werden funktionale Verbindungen als zeitliche Korrelation zwischen zwei neurophysiologischen Messungen verschiedener Hirnareale definiert (*Friston, Frith, Liddle & Frackowiak, 1993*), Korrelationsmuster reflektieren somit funktional verbundene Gehirnsysteme mit kohärenter Aktivität. Dementsprechend erscheinen die Störungen Schizophrener auf allen Beschreibungsebenen als „functional disconnectivity“ bzw. Dissoziation der präfronto-temporalen Konnektivität (vgl. *Friston & Frith, 1995*). Zum Nachweis hierfür ließen die Autoren z.B. schizophrene Patienten bzw. gesunde Kontrollpersonen Aufgaben lösen, die typischerweise zu Veränderungen des regionalen zerebralen Blutflusses in präfrontalen, zingulären und temporalen Regionen führen. Während sich bei den gesunden Kontrollen bei den genannten Aufgabenstellungen negative Korrelationen zwischen links präfrontalen und bilateral superior temporalen Anteilen fanden, zeigte sich bei Schizophrenen eine deutliche positive Korrelation zwischen links präfrontalen und links temporalen Gebieten. Dies wurde von den Autoren als Störung der Wechselwirkung verschiedener Hirnareale, die zur Aufgabenerfüllung notwendig ist, interpretiert. Insbesondere lässt sich bei Schizophrenen eine 'Unfähigkeit' des präfrontalen Kortex annehmen, Aktivität in den Temporallappen zu kontrollieren bzw. zu unterdrücken. Eine fehlende temporale Deaktivierung im Sinne der Diskonnektivitätshypothese konnten auch *Walter, Wolf, Vaisc, Hoese, Brambs et al. (2002)* als Hauptunterschied zwischen schizophrenen und gesunden Kontrollprobanden nachweisen.

Ähnliche Befunde wurden für die Konnektivität zwischen präfrontalem Kortex und dem Parietalkortex, Thalamus, den Basalganglien und dem Zerebellum festgestellt, wie insgesamt

dem Zusammenspiel des präfrontalen Kortex und anderen Regionen zunehmende Aufmerksamkeit geschenkt (Walter, 2005) bzw. der (beeinträchtigte) präfrontale Kortex als Teil eines gestörten Netzwerkes angesehen wird. Im Rahmen der Theorie der 'Kognitiven Dysmetrie' erscheint die Schizophrenie als ein „misconnection syndrome of neural circuitry“ (Andreasen, Nopoulos, Leary, Miller, Wassink et al., 1999) bzw. wird im Rahmen dieser Theorie eine Störung in kortiko-thalamo-zerebellären Schaltkreisen postuliert (siehe Kap. 2.3.3.2). In einschlägigen Studien fand man dementsprechend bei Schizophrenen abhängig vom Leistungsvermögen entweder eine Über- oder eine Unteraktivierung der beteiligten Hirnareale bzw. verstärkte Konnektivität in thalamo-kortikalen und intrahemisphärischen kortiko-kortikalen Verbindungen, was als eine kompensatorische Reaktion auf kortikale Insuffizienz interpretiert werden kann (Schlösser, Gesierich, Kaufmann, Vucurevic, Hunsche et al., 2003).

Bei einer solchermaßen definierten neuronalen Netzwerkstörung der Schizophrenie kommt der **fronto-temporalen** Konnektivitätsstörung in der fMRT-Literatur eine besondere Bedeutung zu, da sich eine ganze Reihe von Symptomen aus dem Bereich der sog. Minus- und Plussymptomatik wie die in dieser Arbeit relevanten kognitiven Beeinträchtigungen (siehe Kap. 5) durch eine entsprechende Störung auf neuronaler Ebene gut erklären lassen. Dies gilt z.B. auch für die in der Studie von Lawrie, Buechel, Whalley, Frith, Friston & Johnstone (2002) nachgewiesene Korrelation zwischen reduzierter funktionaler frontotemporaler Konnektivität und dem Ausmaß akustischer Halluzinationen, die Abbildung 2.7 zugrundeliegt. Je niedriger die funktionale Kopplung zwischen temporalem und frontalem Kortex war, desto schwerer waren die Halluzinationen.

Abbildung 2.7: Zusammenhang zwischen der Schwere der akustischen Halluzinationen und der Korrelation zwischen dem dorsolateralen präfrontalen Kortex und dem Gyrus temporalis superior. (In der oberen Grafik ist zu erkennen, dass die Halluzinationen bei dem betroffenen Patienten umso stärker ausfallen je niedriger die Korrelation zwischen frontalen und temporalen Arealen ist. Die untere Abbildung zeigt die präzise Lokalisation der beteiligten Hirnregionen (nach Lawrie et al., 2002, aus Büchel, Brassen & Braus, 2005))



Diese Daten unterstützen u.a. die Theorie von *Frith* (*Frith, 1992; Frith & Johnstone, 2003*), dass Halluzinationen u.a. auf defizitäres Self-monitoring zurückzuführen sind, da die notwendige Integration zwischen dem präfrontalen Kortex, der für Sprachplanung und -überwachung zuständig ist, und dem temporalen Kortex mit seiner Funktion bzgl. Perzeption, Produktion und Abspeicherung von Sprache so nicht oder nur unvollständig möglich ist (die Darstellung des neuropsychologischen Modells von *Frith* erfolgt in Kap. 2.3.3.3).

Da u.a. aus der Gruppe um *Frith* und *Friston* Studien existieren, in denen sich bei Schizophrenen wie auch nicht erkrankten Risiko-Trägern keine fronto-temporalen Konnektivitätsstörungen fanden (*Spence, Grasby, Liddle, Stefan, Sharma et al., 2000*), wird von den Autoren selbst wie auch in Übersichtsartikeln auf die Möglichkeit hingewiesen, dass es sich bei der fehlenden temporalen Deaktivierung nicht um ein trait-Merkmal handeln könnte, sondern diese von weiteren Faktoren wie dem psychopathologischen Status abhängig sind (*Walter, 2005; Seiferth & Thienel, 2008*).

### 2.3.3 Neuropsychologische Theorien zur Schizophrenie

Die Entwicklung neuropsychologischer Modelle und Theorien der Schizophrenie ist in den letzten 20 Jahren nicht von der im neurobiologischen Bereich zu trennen. Neurobiologische Befunde und Modelle haben wesentlich dazu beigetragen, dass sich die neuropsychologische Theoriebildung von früher eher globalen Erklärungsansätzen hin zu (Domänen-) spezifischen bzw. auf einzelne Symptome bzw. Defizite bezogenen Modellen entwickelt hat.

Neuropsychologische Theoriebildung hat dabei die Aufgabe, psychologische Modelle zur Verfügung zu stellen, mit denen die Symptome einer psychischen Störung funktionell erklärt und konkrete Annahmen über die neuronale Implementierung gemacht werden können. Neuropsychologische Theorien ermöglichen es zudem, eine Brücke zwischen psychischen und neurophysiologischen Prozessen herzustellen. Nur wenn der psychologische Schaltplan (die funktionelle Architektur) eines psychischen Prozesses bekannt ist, kann die Implementierung im Gehirn und das Zusammenspiel verschiedener neuronaler Systeme untersucht werden (*Gauggel & Rathgeber, 2002*).

Im Rahmen dieses Abschnitts soll exemplarisch auf einige neuropsychologische Theorien der Schizophrenie eingegangen werden, die den von *Gauggel & Rathgeber* genannten Anforderungen genügen und funktionelle Erklärungen umfassenderer Symptomgruppen bzw. globalerer Defizite der Schizophrenie einschließlich deren neuronaler Grundlagen bieten. Die spezifische neuropsychologische Theoriebildung hinsichtlich der in dieser Arbeit im Vordergrund stehenden kognitiven Domänen bzw. Defizite im Bereich des Arbeitsgedächtnisses, der Exekutivfunktionen und der Aufmerksamkeit wird in den entsprechenden Kapiteln (*siehe Kap. 5*) behandelt.

#### 2.3.3.1 Die Konnektivitätshypothese

Ausgangspunkt für die Konnektivitätshypothese der Schizophrenie, die im Wesentlichen auf *Friston & Frith (1995)* zurückgeht, sind die nachgewiesenen neuroanatomischen und –physiologischen Auffälligkeiten bei Schizophrenen im frontalen und temporalen Kortex (*siehe Kap. 2.2.1*) und die beeinträchtigten funktionalen Verbindungen zwischen diesen und generell verschiedenen Hirnarealen im Sinne der erwähnten neuronalen Netzwerkstörung (*siehe Kap. 2.3.2.2*).

*Friston & Frith* beschränken sich in ihrer Theorie nicht auf die neurobiologischen Komponenten der Physiologie und funktionalen Anatomie, sondern postulieren, dass Schizophrenie sowohl in pathophysiologischer wie auch **kognitiver** Hinsicht als „failure of functional integration within the brain“ beschrieben werden kann bzw. ihr zentral Störungen der „interactions of functionally specialised systems (i.e., population of neurons, cortical areas and subareas), that are required for adaptive sensorimotor integration, perceptual synthesis and cognition“ (*Friston, 2002, S. 66*) zugrunde liegen.

Die meisten Symptome der Schizophrenie insbesondere aus dem Bereich der Plussymptomatik (z.B. akustische Halluzinationen, *siehe Kap. 2.3.3.3*) können nach Ansicht der Autoren nur als kognitiver Prozess in Verbindung mit anderen gesehen werden und nicht als singuläres Defizit. Die Interaktionen der kognitiven Prozesse seien bei der Schizophrenie gestört, die beteiligten Hirnareale müssen an sich nicht notwendigerweise anatomisch auffällig oder dysfunktional sein. Es besteht ein Mangel an der notwendigen Integration von zwei oder mehreren kognitiven Prozessen bzw. der hierfür nötigen Hirnareale.

Die Verbindungen der verschiedenen Areale sind dabei wesentlich durch epigenetische und erfahrungsabhängige Plastizität beeinflusst. Die schizophrene Pathologie zielt dabei genau auf die Modulation, Bahnung oder Konsolidierung von Veränderungen der **Stärke der Verbindungen** zwischen Hirnarealen bzw. Stärke der Konnektivität, ein Prozess, der u.a. durch aufsteigende modulatorische Neurotransmittersysteme wie dem dopaminergen System reguliert wird. Die schizophrene Pathophysiologie erscheint somit als eine

„abnormality of changes in connectivity, i.e. abnormal plasticity. The disconnection hypothesis is therefore, implicitly, a dysplastic hypothesis“ (*ebd. S. 67*).

Die Diskonnektivitätshypothese befindet sich in grundsätzlicher Übereinstimmung mit der neurobiologischen Entwicklungstheorie der Schizophrenie (*Weinberger, 1987*) sowie mit aktuellen neurobiologischen Erkenntnissen, die ebenfalls von einer Störung der Neuroplastizität auf synaptischer Ebene u.a. durch Defekte in der Genexpression synaptischer Proteine (z.B. des Prohibitins, vgl. *Smalla, Mikhaylova, Sahin, Bernstein, Bogerts et al., 2008*) bzw. von der Schizophrenie als „Krankheit der Synapsen“ ausgehen (*Arolt et al., 2006*). Über die so zustande gekommene Störung der „strukturellen Plastizität“ (*Friston, 2002*) hinaus betont der Autor die Bedeutung der (bei der Schizophrenie gestörten) erfahrungsabhängigen „synaptischen Plastizität“, die u.a. Wahrnehmungs- und prozeduralem Lernen sowie Gedächtnisfunktionen zugrunde liegt (*siehe Abbildung 2.8*).

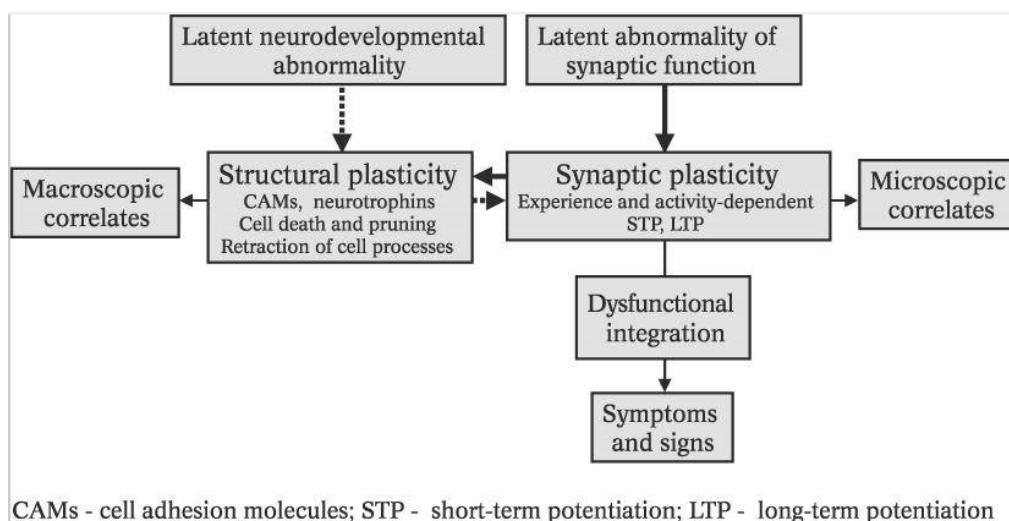


Abbildung 2.8: Diskonnektivitätshypothese: Strukturelle vs. Synaptische Plastizität (*aus Friston, 2002*)  
(Erläuterung im Text)

Aus Sicht der Diskonnektivitätshypothese ist es nicht verwunderlich, dass die an der Schizophrenie beteiligten Neurotransmittersysteme (*siehe Kap. 2.2.2*) diejenigen sind, die vornehmlich an synaptischer Plastizität und deren Konsolidierung beteiligt sind, nämlich u.a. das dopaminerge System an der sog. ‚short-term potentiation‘ (STP) oder ‚short-term depression‘ (STD) als kurzfristige Veränderungen der Effektivität auf synaptischer Ebene und das glutamaterge System bzw. der NMDA-Glutamat-Rezeptor für die Erhöhung der Sensitivität post-synaptischer Abläufe und der Induzierung von ‚long-term-potentiation‘ (LTP) bzw. analog ‚long-term-depression‘ (LTD). Auch sind es gerade die anatomischen Systeme mit hohem plastischem Potential, nämlich die limbischen und paralimbischen Assoziationssysteme, in denen Auffälligkeiten bei Schizophrenen gefunden wurden.

Synaptische Plastizität liegt wiederum sowohl dem Verstärkungslernen im Kontext emotionalen Lernens wie auch dem Lernen von Repräsentationen zugrunde, die zur Verarbeitung des sensorischen Inputs erforderlich sind (auch für den Prozess des Lernens sind die genannten Neurotransmittersysteme im Übrigen einschlägig). Viele der desintegrativen und autistischen Aspekte der schizophrenen Symptomatologie können nach Ansicht der Autoren als Störung des emotionalen und sozialen Lernens angesehen werden, die als sekundäre Folge einer primären fundamentalen Störung des Lernens zu betrachten ist, und zwar derart, dass aufgrund der gestörten STP- und LTP-Prozesse eine Verstärkung für adaptives Verhalten unterbrochen wird bzw. nicht konsistent möglich ist.

Dementsprechend können auch Repräsentationen höherer Ordnung (als Grundlage für die Wahrnehmungsinterpretation) nicht konsistent aufgebaut werden, sie verarmen und entdifferenzieren im Laufe der Zeit. Ein Beispiel hierfür stellen die Repräsentationen mentaler Phänomene bei anderen Personen dar, die in der ‚theory of mind‘ (ToM) der Schizophrenie eine zentrale Rolle spielen (*siehe Kap. 2.3.3.4*).

Wenn die Pathophysiologie der Schizophrenie wesentlich als Prozess der synaptischen Plastizität zu betrachten ist, dann müssen analog zu dem bislang Ausgeführten die (mit hoher Plastizität verbundenen) Prozesse des sozialen, emotionalen und Wahrnehmungslernens eine zentrale Rolle bei den Defiziten schizophrener Probanden spielen. Nach Ansicht der Autoren lässt sich die Neuropsychologie der Schizophrenie in der Tat hierauf weitgehend reduzieren. Demnach stellen die Störungen z.B. des Arbeitsgedächtnisses und der Aufmerksamkeit sekundäre Störungen diesbezüglich dar. Eine Übersicht über den Zusammenhang zwischen verschiedenen neuropsychologischen Aspekten der Theorie bietet Abbildung 2.9.

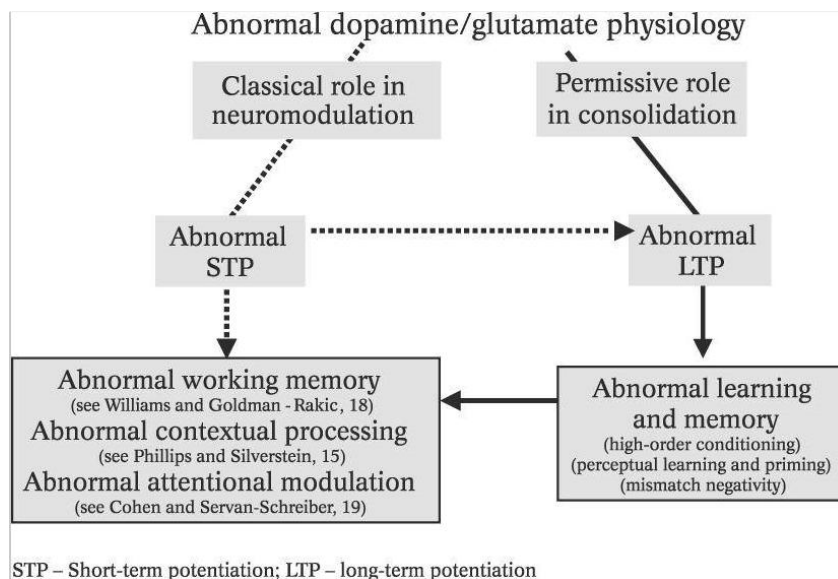


Abbildung 2.9: Neuropsychologische Aspekte der Diskonnektivitätshypothese nach *Friston (2002)* (Erläuterung im Text)

Mit der Betonung der Rolle der synaptischen Plastizität und damit der erfahrungsabhängigen, assoziativen Plastizität der Hirnsysteme, die für emotionales Lernen und Gedächtnis verantwortlich sind, setzt sich die Diskonnektivitätshypothese von der neurobiologischen Entwicklungstheorie der Schizophrenie ab, die Schizophrenie als eine Art ‚late-onset autism‘ ansieht und im Prinzip die Frage offen lassen muss, **wie** die entwicklungsmäßigen Abweichungen auf struktureller Ebene Symptome bzw. die dysfunktionale Integration auf synaptischer Ebene verursachen. Die Bedeutung neuroplastischer Prozesse wird auch aus neurobiologischer Sicht in aktuellen Publikationen bzw. Übersichtsartikeln ausdrücklich betont (vgl. *Arolt et al., 2006; Falkai, 2008; Huber & Braus, 2005*).

### 2.3.3.2 Das Konzept der kognitiven Dysmetrie

Für die im Wesentlichen von der Gruppe um *Nancy Andreasen* entwickelte Theorie der kognitiven Dysmetrie (*Andreasen, Paradiso & O’Leary, 1998*) stellt die Schizophrenie mit ihren vielfältigen klinischen Symptomen und Auffälligkeiten in nahezu allen kognitiven Domänen (und nicht nur den Exekutivfunktionen) eine so komplexe Störung dar, dass ihre Ursache nicht allein in einzelnen Hirnarealen wie dem präfrontalen Kortex liegen kann. Die Forschungsgruppe um *Andreasen* war wesentlich an dem empirischen Nachweis dieses Erkenntnis durch umfangreiche eigene Untersuchungen mit Hilfe von bildgebenden Verfahren beteiligt.

Sie lenkte dabei besondere Aufmerksamkeit auf den Befund, dass Schizophrene u.a. auch im Zerebellum und im Bereich des Thalamus spezifische Defizite in neuroanatomischer wie –funktioneller Hinsicht zeigen. Weiterhin wird auf die Tatsache verwiesen, dass sich bei Schizophrenen Auffälligkeiten auch in nicht-kognitiven Bereichen wie der Emotion und der

Motorik finden lassen. So finden sich moderate motorische Defizite bei Kindern, die später an Schizophrenie erkranken (*Isohanni et al., 2001; siehe Kap. 2.2.1*). Auch ersterkrankte und Neuroleptika naive schizophrene Patienten zeigen im Sinne solcher 'Soft signs' oftmals Zeichen einer motorischen Dysmetrie im Sinne einer Dysdiadochokinese.

Vor allem aufgrund der Beteiligung des Zerebellums und dessen Verantwortung für die motorische wie für die kognitive Koordination sowie des Thalamus und dessen Bedeutung für Wahrnehmungsprozesse postuliert die Theorie analog zu der erwähnten Vorstellung einer Netzwerkstörung eine Störung parallel oder dynamisch angeordneter neuronaler Regelkreise bzw. Konnektivitätsbeeinträchtigungen **eines** speziellen, des kortiko-thalamo-zerebellär-kortikalen Regelkreises ('cortical-thalamic-cerebellar-cortical circuit', CCTCC) (*Andreasen et al., 1999*). Abbildung 2.10 veranschaulicht die hierbei beteiligten Hirnareale.

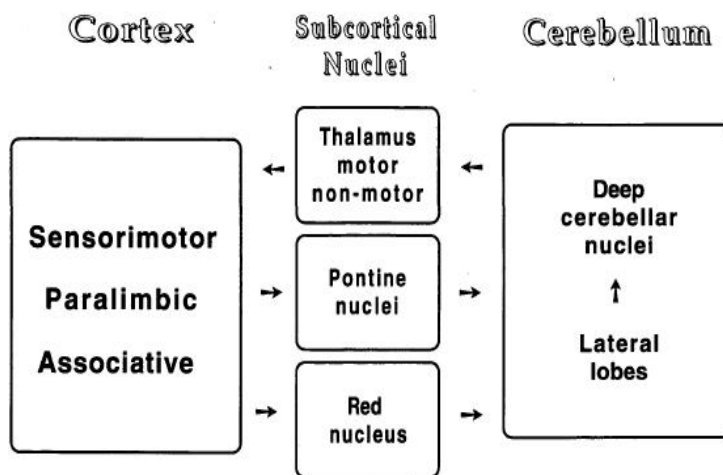


Abbildung: 2.10: Übersicht über neuroanatomische Konnektivität zwischen Kortex und Zerebellum (aus *Andreasen et al., 1998*)

In kognitiver Hinsicht hat die Konnektivitätsstörung in diesem Regelkreis nach Ansicht der Autoren eine "Störung der Synchronität bzw. der Feinabstimmung der grundlegenden psychischen Prozesse" (ebd., S. 908) zur Folge, von den Autoren unter Bezugnahme auf die Bezeichnung der Störung willkürlicher Bewegungsabläufe als 'kognitive Dysmetrie' bezeichnet. Hierbei handelt es sich um ein Störungskonzept, das als fundamentale

„difficulty in coordinating the processing, prioritization, retrieval, and expression of information“ (*Andreasen et al., 1998, S. 204*)

definiert ist. Diese Schwierigkeiten zeigen sich nach Ansicht der Autoren in der ganzen Breite der schizophrenen Symptomatik; so käme es aufgrund der Störung im Bereich des Thalamus zu einer Fragmentierung der Wahrnehmung externaler Stimuli und zu einer Unfähigkeit, diese mit internalen Schemata zu verbinden. Dies führt u.a. zu abnormen Assoziationen zwischen Selbst und Nicht-Selbst bzw. zwischen wichtig und trivial als Grundlage wahnhafter Bedeutungszuschreibungen. Auch würde durch die kognitive Dysmetrie bzw. umfassende



Konnektivitätsstörung die Wahrscheinlichkeit erhöht, Inneres external zu attribuieren, wie dies bei akustischen Halluzinationen der Fall ist. Am Zustandekommen von akustischen Halluzinationen ist neben dem auditorischen Kortex u.a. das Zerebellum mit seiner Funktion bei der Lokalisation von Geräuschen beteiligt, wie fMRT-Untersuchungen gezeigt haben.

Insbesondere sei die fundamentale kognitive Störung auch verantwortlich für die Minussymptomatik der Schizophrenie. Die kortico-zerebellär-thalamo-kortikale Regelkreisstörung führt über eine Störung der 'Gamma Synchronität' bzw. einer globalen Verminderung und Verzögerung der temporalen Konnektivität (Symond, Harris, Gordon & Williams, 2005) zu einer Art Stocken der Signale bzw. dazu, dass die Signale innerhalb des Regelkreises in inkorrekt Rate gesendet werden. Dies macht Symptome wie Desintegration, Aufmerksamkeitsbeeinträchtigungen, Ablenkbarkeit, affektive Verflachung oder Inkonsistenz und Anhedonie erklärlich, ebenso die Tatsache, dass inter- wie intraindividuell nicht immer alle diese Symptome der Erkrankung gleichzeitig auftreten (Andreasen et al., 1998; vgl. Williamson, 2005).

### **2.3.3.3 Die Theorie des defizitären Self-Monitorings von C.D. Frith**

Die vom Londoner Neuropsychologen Frith entwickelte Theorie des defizitären Self-Monitorings ist Teil eines ebenfalls eher globaleren neuropsychologischen Modells, das sich an dem Ziel neuropsychologischer Forschung ausrichtet, für die Symptome der Schizophrenie grundlegende kausale kognitive Mechanismen zu finden und die Verbindung zwischen diesen und zerebralen Abweichungen herzustellen (Frith, 1996).

Frith (1992) unterscheidet in seinem hierarchischen Modell drei Arten von Störungsmustern, die jeweils unterschiedliche Symptome oder Symptomkonstellationen bedingen können:

1. Störungen des Handelns aufgrund eigener Willensbildung ('willed action')
2. Störungen des Prozesses der Selbststeuerung ('self-monitoring')
3. Störungen des kritischen Reflektierens der Absichten Anderer ('monitoring of the intentions of others')

Beim ersten Störungsmuster ist vor allem die Umsetzung eigener Intentionen in Handlung beeinträchtigt, der Betroffene ist u.U. nicht mehr in der Lage, spontanes Verhalten zu generieren, wie dies im Rahmen der Negativsymptomatik der Schizophrenie der Fall sein kann. Auch kann die 'Übersetzung' von Intention in Handlung in der Weise gestört sein, dass Verhaltensimpulse auf irrelevante Stimuli nicht unterdrückt werden oder Handlungen nicht terminiert werden können, was sich in Form von desorganisiertem Verhalten bzw. Perseverationen äußern kann.

Beim dritten Störungsmuster können Verfolgungs- und Beziehungswahn durch die Schwierigkeiten eines Schizophreniekranken entstehen, Vermutungen über die Absichten und das Wissen anderer kontextbezogen adäquat auf ihren Plausibilitätsgrad hin zu evaluieren (vgl. Brüne, 2008). Dies ist in der von Frith wesentlich mitbestimmten 'Theory of Mind' (ToM) bzgl. Defiziten der Sozialen Kognition Schizophrener als Grundlage der genannten

und weiterer schizophrener Symptomkomplexe präzisiert worden, worauf in Kap. 2.3.3.4 eingegangen wird.

Wesentliche Bedeutung erlangten vor allem die neuropsychologischen Modellvorstellungen von Frith zu dem zweiten o.g. Störungsmuster, dem defizitären Self-Monitoring; hierbei steht, wie der Autor selbst und einige Übersichtartikel nahelegen (vgl. *ebd.*; Farrer & Franck, 2007; Büchel, Brassen und Braus, 2005; Hubl, Koenig, Strik & Dierks, 2008; Kircher & Leube, 2003), insbesondere der Bereich der Plussymptome bzw. akustische Halluzinationen, Ich-Störungen und bestimmten Wahnformen im Mittelpunkt der Erklärungsversuche.

Ausgangspunkt der Theorie ist die Annahme eines Defizits im Self-Monitoring, d.h. in den kognitiven Prozessen (und hirnhysiologischen Abläufen), mit deren Hilfe Menschen ihre eigenen Handlungen überwachen bzw. kontrollieren, gfs. korrigieren, und die es ihnen zudem erlauben, die Handlungen als von ihnen ausgeführt bzw. zu ihnen gehörend zu erkennen und zu identifizieren. Solche Selbstkontrollmechanismen wurden ursprünglich als Regelkreise im motorischen System (z.B. Kontrolle der Augenbewegungen, vgl. *Helmholtz, 1866*) beschrieben und von *Frith* auf psychische bzw. psychopathologische Phänomene übertragen.

*Frith* führt aus, dass das Erleben der eigenen Urheberschaft einer Handlung (self-agency) von einem im Self-Monitoring-Prozess erfolgenden Vergleich der erwarteten und beobachteten Konsequenzen einer Handlung abhängt. Als grundlegender Mechanismus wird hierbei angenommen, dass z.B. bei einer Handlung eine Kopie des Motorbefehls, eine sog. Efferenzkopie, den sensorischen Arealen des Gehirns zur Verfügung gestellt wird. Diese ermöglicht im Sinne eines Forward-Modells einen Abgleich mit den sensorischen Konsequenzen der Handlung, der sog. „Reafferenz“ (vgl. von *Holst & Mittelstaedt, 1950*), was wiederum erlaubt, eigene Bewegungen aus der Repräsentation der Umwelt 'herauszurechnen'. Dies hat eine Korrektur der (visuellen) Wahrnehmung der Umgebung entsprechend der eigenen Bewegungen zur Folge.

Dieses sog. „Reafferenzprinzip“ (*ebd.*) ermöglicht die Unterscheidung z.B. von eigenen (Augen-)Bewegungen und Bewegungen in der und der Umwelt und führt beispielsweise auch dazu, dass wir die eigene Stimme beim Sprechen verändert (d.h. anders als z.B. auf einer Tonaufzeichnung) wahrnehmen, bis hin dazu, dass eigene Bewegungen oder Handlungen von der Sensorik gar nicht mehr wahrgenommen, sondern durch Hemmung der entsprechenden sensorischen Areale attenuiert werden (z.B. beim Selbst-Kitzeln) (vgl. *Leube & Pauly, 2008*). Der Begriff der Attenuation meint hierbei die Abschwächung bzw. vorübergehende Dämpfung der entsprechenden sensorischen Wahrnehmungsimpulse, auch 'Selbstabschwächung' genannt. Ein solcher Attenuationsmechanismus konnte in fMRT-Untersuchungen durch einen Vergleich der neuronalen Aktivität im somatosensorischen Kortex z.B. bei eigener oder fremder taktiler Stimulation entsprechend nachgewiesen werden (*Blakemore, Wolpert & Frith, 1998*).

*Frith* postuliert, dass das so verstandene Self-Monitoring bzw. der zentrale Mechanismus der Attenuation zumindest bei Schizophrenen mit z.B. Ich-Störungen und akustischen Halluzinationen gestört ist. Hierdurch kommt es zu einem Missverhältnis zwischen den erwarteten und beobachteten Konsequenzen der eigenen Handlung, wodurch sich bei diesen

Patienten Unsicherheiten in der Urheberschaft von eigenen Handlungen einschließlich Sprache und Gedanken einstellen bis hin zu dem 'Gefühl des Gemachten' und paranoiden Überzeugungen der Fremdbeeinflussung. Auch beim Erleben von akustischen Halluzinationen wird dies als zentraler Mechanismus angenommen. Bei diesen handelt es sich in diesem Sinne um „verkannte innere Stimmen“ (*Frith & Johnstone, 2003*), die aufgrund der fehlerhaften Selbstabschwächung als fremd und von außen kommend erlebt werden (vgl. *Hubl et al., 2008*). Interessant ist in diesem Zusammenhang auch die Beobachtung von *Hubl et al.*, dass bei einer aphasischen Patientin mit Halluzinationen die Stimmen die gleichen Sprachstörungen aufwiesen wie diese selbst, und die klinische Erfahrung, dass bei alkoholintoxikierten Schizophrenen mit Stimmenhören die Stimmen ebenfalls als dysarthrisch erlebt werden.

Als empirische Belege der Theorie können Studien herangezogen werden, die bei Schizophrenen generell ein Defizit bzw. Fehlen von Feed-Forward-Mechanismen bei der Wahrnehmung eigener Handlungen nahelegen, z.B. bei simplen motorischen Korrekturaufgaben mit und ohne Feedback. In diesen Studien zeigten Schizophrene im Gegensatz zu Gesunden und andersartig psychisch gestörten Patienten erhebliche Schwierigkeiten bei der Fehlerkorrektur ohne peripheres Feedback (vgl. *Farrer & Franck, 2007; Frith 1996; Kircher & Leube, 2003*).

Auch mit Hilfe anderer Untersuchungsparadigmen (Überblick siehe *Farrer & Franck, 2007; Kircher & Leube, 2003*) konnten einschlägige Unterschiede zwischen Schizophrenen mit Plussymptomatik und anderen Patientengruppen sowie Gesunden identifiziert werden, so bei der Zuordnung der Quelle der eigenen Stimme bei verzerrtem Feedback der Stimme (*Cahill, Silbersweig & Frith, 1996*), der Zuordnung von taktilen Handreizungen und bei der Identifizierung von Winkelabweichungen zwischen den aktuellen Handbewegungen der Probanden und einem verfälschtem visuellen Feedback (*Franck, Farrer, Georgieff, Marie Cardine, Dalery et al., 2001*).

In bildgebenden Studien konnten bei Schizophrenen Defizite beim 'Herunterdämpfen' der neuronalen Aktivität von Arealen, die normalerweise mit Wahrnehmung verbunden werden, bei eigenen Handlungen einschl. des Sprechens nachgewiesen werden (*Blakemore, Smith, Steel, Johnstone & Frith, 2000*). Bei akustischen Halluzinationen imponierte die fehlende Dämpfung des sensorischen Zentrums für Hören und rezeptive Sprache, d.h. es fehlte die Abschwächung im auditorischen Kortex und im Bereich des Temporallappens (*Hubl et al., 2008*). Bei Störungen des Self-Monitorings intendierter Willkürbewegungen konnten *Spence, Brooks, Hirsch, Liddle, Mehan et al. (1997)* bei Schizophrenen mit Ich-Störungen eine Überaktivität des inferioren parietalen Kortex (als Teil des heteromodalen Assoziationskortex) sowie des Zingulums nachweisen, ebenso *Farrer, Franck, Georgieff, Frith, Decety et al. (2003)* mittels PET.

Diese Befunde sind nach Ansicht von *Frith* mit der Diskonnektivitätshypothese der Schizophrenie bzw. den durch diese postulierten Störungen der Konnektivität zwischen frontalen und posterioren Hirnarealen gut vereinbar. So führt der Autor das fehlende Herunterdämpfen der Reaktionen auf selbst ausgeführte Körperbewegungen auf die defizitäre neuronale Interaktion zwischen dem (die Handlung generierenden) frontalen bzw.

präfrontalen Kortex und dem (an der Körperwahrnehmung beteiligten) parietalen Kortex zurück, bei akustischen Halluzinationen zwischen frontalem und temporalem Kortex (*Frith & Johnstone, 2005*). Die Untersuchungen zur Diskonnektivitätshypothese konnten eine Überaktivität der genannten posterioren Hirnareale bei Schizophrenen im Vergleich zu Gesunden bzw. anders psychisch gestörten Probanden bei entsprechenden Anforderungen nachweisen (*siehe Kap. 2.3.2.2*).

Einige neuere Modelle sehen den Fehler im Self-Monitoring als Basis für Halluzinationen und das Gefühl des Gemachten und postulieren weitere vornehmlich kognitive Faktoren als Einflussfaktoren, die zum Zustandekommen des Symptoms im Sinne von Top-Down-Prozessen bzw. eines aktiven Entscheidungsprozesses erforderlich sind, z.B. kognitive Verzerrungen, systematische (externale) Attribuierungstendenzen und kognitive Präferenzen (*Hubl et al., 2008; Seal, Aleman & McGuire, 2004*). Das besondere Verdienst der neuropsychologischen Theorie Frith's scheint aber die Betonung des Mechanismus zu sein, dass beim Fehlen eines Abgleichs zwischen Erwartungsbild und tatsächlicher Handlung oder Gedanken bzw. bei Nichtübereinstimmung (z.B. durch Fehlen der Vorhersage) ein Gefühl des Fremden quasi automatisch aufkommt, wie dies *Jones & Fernyhough (2007)* in einem ebenfalls neueren Modell vorschlagen (*siehe Abbildung 2.11*).

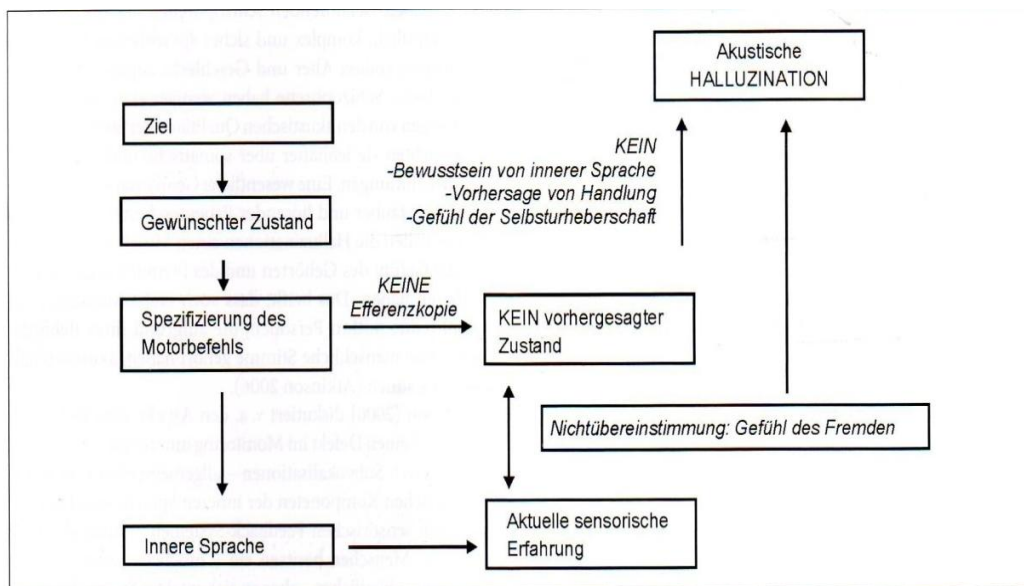


Abbildung 2.11: Modell des fehlerhaften Self-Monitorings bei akustischen Halluzinationen nach *Jones & Fernyhough (2007)*

In ihrem aktuellen Review konstatieren *Farrer & Franck (2007)* als kritische Punkte der Theorie von Frith:

1. Es existieren keine klaren Beweise dafür, dass ein Self-Monitoring-Defizit wirklich allen Symptomen 1. Ranges bzw. der gesamten Plussymptomatik zugrunde liegt.
2. Es ist unsicher, ob es sich hierbei um ein Trait- oder ein State-Merkmal handelt bzw. welche Beziehungen zu anderen zerebralen Markern und Symptomen bestehen.

3. Es herrscht Unklarheit darüber, welcher Zusammenhang zwischen Self-Monitoring und anderen in die motorische Planung und exekutive Kontrolle involvierten Prozessen existiert.

Auch ist nicht geklärt, welche Rolle das defizitäre Self-Monitoring im Rahmen der weiteren von *Frith* postulierten Störungsmuster spielt bzw. ob diese auch hinsichtlich der zugrunde liegenden neuronalen Störungen eindeutig voneinander zu trennen sind (vgl. *Brüne, 2008*).

#### **2.3.3.4 Theory of mind**

Bei der Anwendung des 'Theory of Mind'-Modells auf die Schizophrenie handelt es sich um eine auf die Soziale Kognition bezogene, letztlich domänenspezifische neuropsychologische Theorie der Schizophrenie, deren Bedeutung für die schizophrene Kernsymptomatik einschließlich formaler und inhaltlicher Denkstörungen, Halluzinationen, Konkretismus sowie anderer Verhaltensstörungen erheblich ist (vgl. *Brüne, 2008*).

Unter dem Stichwort 'Theory of Mind' (ToM) wird im Allgemeinen die Fähigkeit gefasst, über eigene psychische Vorgänge und die anderer Personen reflektieren zu können. Diese Fähigkeit ist damit ein Teilaspekt sowohl sozial-kognitiver als auch metakognitiver Prozesse im Sinne eines 'Wissens über Wissen'. Der ursprünglich von den Primatologen *Premack & Woodruff (1978)* in die Kognitionspsychologie eingeführte Terminus erlangte im Bereich der (Entwicklungs-)Psychologie von Autismusspektrumsstörungen besondere Bedeutung. Solcherart gestörte Kinder weisen offenbar erhebliche Defizite dabei auf, die psychische Perspektive anderer einzunehmen, und können dies im weiteren Leben auch als Erwachsene nur sehr begrenzt erreichen, selbst wenn keine Intelligenz- und/oder Auffassungsstörungen bestehen (*Baron-Cohen, Leslie & Frith, 1985; Brüne, 2008*). Im Bereich der schizophrenen Störung haben vor allem *Frith (1992)* und *Hardy-Baylé (Sarfati & Hardy-Baylé, 1999)* ToM-Modelle entwickelt.

In seinem umfassenden hierarchischen Modell postuliert *Frith (1992)*, dass schizophrene Patienten mit Störungen der 'willed action' (siehe Kap. 2.3.3.3) bzw. im Vordergrund stehenden Verhaltenssymptomen wie Negativ- und vor allem Symptomen von Desorganisation am meisten in ihrer ToM beeinträchtigt sind, da sie – ähnlich autistischen Personen – erhebliche Schwierigkeiten zeigen, psychische Zustände überhaupt zu repräsentieren.

Patienten mit vornehmlich Wahnsymptomen verfügen grundsätzlich über ToM, d.h. sie wissen, dass andere Personen psychische Zustände haben; manchmal neigen sie sogar zu übermäßiger „Mentalisierung“, d.h. sie machen sich zu viele Gedanken über Intentionen anderer. Bei dieser Patientengruppe besteht im Wesentlichen das Problem, ‚auf der Stelle‘ („online“) die ‚richtigen‘ Absichten anderer zu identifizieren (*Pickup & Frith, 2001*), da bei diesen Schwierigkeiten bei der adäquaten Kontrolle bzw. Wahrnehmung der Absichten anderer (*Brüne, 2005*) bestehen. Die hierfür nötige Fähigkeit zur Nutzung von

Kontextinformationen ist beeinträchtigt, so dass korrekte Schlussfolgerungen über die Absichten anderer nicht gezogen werden können.

Patienten mit sog. Passivitätssymptomen wie Ich-Störungen oder akustischen Halluzinationen seien am wenigsten von ToM-Defiziten betroffen, da bei diesen die Repräsentationen psychischer Zustände anderer im Gegensatz zu denen der eigenen im Wesentlichen erhalten bleibt. Der Schwerpunkt der Störung liegt hier hauptsächlich in einem Defizit des 'Self-Monitorings' und dem Erleben der Meinhaftigkeit des Handelns, das ‚Fremde‘ kann häufig korrekt beurteilt werden.

Im Gegensatz zu *Frith* hat *Hardy-Baylé* (*Sarfati & Hardy-Baylé, 1999*) ein Defizit im Bereich der Exekutivfunktionen als primäre Grundlage der ToM-Defizite bei schizophrenen Patienten postuliert. Defizite in der exekutiven Handlungsplanung würden die mangelnde Integration kontextueller Informationen bedingen, zu denen u.a. auch Absichten anderer gehören. D.h. das Fehlen einer mentalen Repräsentation einer vom Patienten geplanten Handlung (aufgrund des Defizits der Exekutivfunktionen) würde gleichzeitig auch die Fähigkeit des Patienten reduzieren, Verhaltensweisen anderer Personen eine dahinter stehende Intention zuzuschreiben. Demzufolge müssten Patienten mit vorherrschenden Denk-, Kommunikations- bzw. Sprachproblemen bei ToM-Aufgaben am schlechtesten abschneiden.

Die empirische Überprüfung der ToM-Fähigkeiten von Schizophrenen erfolgte in den letzten 20 Jahren im Wesentlichen unter Verwendung der ursprünglich zur Testung von Mentalisierungsfähigkeiten von Kindern entwickelten Verfahren (z.B. „Sally-und-Anne-Test“ mit einer sog. False-Belief-Situation, *siehe Abb. 2.12*), aber auch durch narrative ToM-Tests, in denen es zu einer Störung einer beabsichtigten Handlung eines Protagonisten kommt. Darüber hinaus werden Verfahren zur Überprüfung des Erkennens von Ironie und korrekten Interpretierens von Metaphern verwendet (Überblick *siehe Sprong, Schothorst, Vos, Hox & Van Engeland, 2007*).

Diverse Studien zeigen, dass Störungen der ToM bei Patienten mit Schizophrenie häufig vorkommen (*vgl. Brüne, 2005; Sprong et al., 2007*), allerdings - wie z.T. in den genannten Modellen vorhergesagt - in hinsichtlich der Schwere und Art der Symptomatik unterschiedlichem Maße. So schnitten Patienten mit Minussymptomatik (von *Frith* so postuliert) generell besonders schlecht in den Mentalisierungsverfahren ab, Studien mit Patienten mit formalen Denkstörungen und desorganisiertem Verhalten, die *Hardy-Baylé* als besonders beeinträchtigt im ToM ansieht, erbrachten uneinheitliche Ergebnisse. Patienten mit reinen Passivitätssymptomen und in Remission schnitten am besten ab.

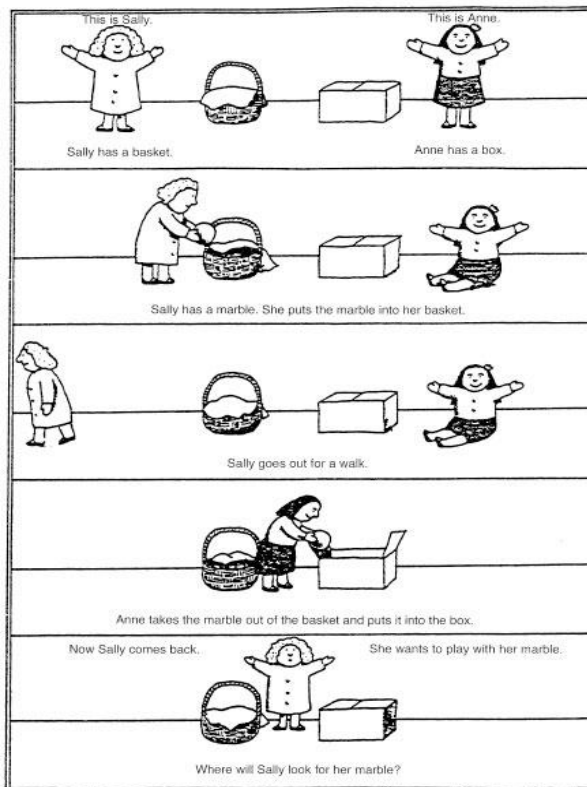
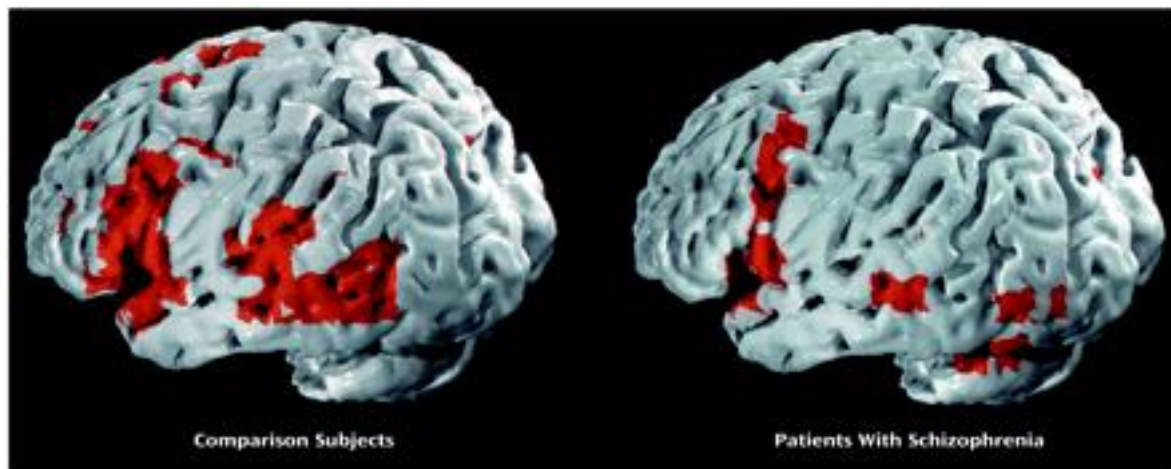


Abbildung 2.12: Sally-und Anne-Test nach Wimmer & Perner (1983)

Im Allgemeinen wird aufgrund der empirischen Befundlage davon ausgegangen, dass ToM-Defizite bei Schizophrenen als spezifisch und weitgehend unabhängig von anderen kognitiven Leistungen anzusehen sind, d.h. sie sind nicht bloß eine Folge beeinträchtigter Intelligenz oder gestörter Exekutivfunktionen (vgl. Rowe, Bullock, Polkey & Morris, 2001). Die Tatsache, dass sich auch bei Probanden mit Schizotypie und klinisch gesunden Verwandten ersten Grades von Schizophrenen im Vergleich zu genetisch unbelasteten Probanden signifikante Auffälligkeiten bei ToM-Aufgaben zeigten (Langdon & Coltheart, 2004), kann als Hinweis auf den Trait- bzw. Endophänotyp-Charakter der ToM-Störungen gewertet werden, auch wenn sich Akzentuierungen in akuten Krankheitsphasen und im Verlauf bei zunehmendem Schweregrad zeigen (Brüne, 2008). Einen besonderen Bezug scheinen ToM-Defizite auch zum pragmatischen Sprachverständnis und damit zum 'Konkretismus' bzw. dem Ironie- und Metapherverständnis Schizophrener zu haben.

Hinsichtlich der neuronalen Grundlagen der ToM-Defizite konnten fMRT-Studien mit schizophrenen Probanden nachweisen, dass bei der Ausführung von ToM-Aufgaben Veränderungen der von Gesunden bekannten Aktivierungsmuster des medialen präfrontalen Kortex, medialen Parietal- und oberen Temporallappens zu beobachten sind, und zwar im Sinne verminderter Aktivierungen, die als Erklärungen der Defizite als gesichert gelten können (Russell, Rubia, Bullmore, Soni, Suckling et al., 2000; siehe Abbildung 2.13; Überblick siehe Brunet-Gouet & Decety, 2006).

Abbildung 2.13: Generic Brain Maps of Activation in Comparison Subjects and Patients With Schizophrenia During Attribution of Mental State to Photographs of Eyes (*aus Russell et al., 2000*)



Die Befunde zu den Minderaktivierungen bei schizophrenen Probanden bei Durchführung von ToM-Aufgaben im Vergleich zu Gesunden lassen sich einerseits gut mit denen zu morphologischen Auffälligkeiten Schizophrener im Bereich des Frontal- und Temporallappens vereinbaren, zumal Hinweise existieren, dass diese mit funktionellen Auffälligkeiten in Zusammenhang stehen könnten (vgl. *Schilbach & Vogeley, 2008*).

Andererseits scheint die gefundene frontotemporale bzw. –parietale Diskonnektivität (vgl. *Kap. 2.3.3.1 u. 2.3.3.3*) das bei Gesunden für die soziale Kognition und die Wahrnehmung als selbst- und fremdzugehörig nötige Zusammenwirken von posterioren Hirnregionen und der sensorischen Integration im präfrontalen Kortex zu behindern. Folge dessen sind Fehlattribuierungen bzw. Schwierigkeiten in der Zuordnung von psychischen Zuständen bezogen auf die eigene wie fremde Person(en) (*Frith, 2005*). Hierfür spricht auch der Befund, dass es bei gesunden Probanden bei ToM-Aufgaben zu differenzieller Aktivität besonders des temporoparietalen Übergangs („temporo-parietal-junction“, TPJ) bzw. des superioren temporalen Sulcus (STS) und Strukturen des vorderen Temporalpols kommt. Gerade das Zusammenwirken dieser verschiedenen Strukturen könnte durch die Konnektivitätsstörung beeinträchtigt sein (*Vogeley, Bussfeld, Newen, Herrmann, Happé et al., 2001; Völlm, Taylor, Richardson, Corcoran, Stirling et al., 2006*).

Das ätiologische und pathogenetische Verständnis der Schizophrenie ist in erheblichem Maße durch die Einführung und Anwendung von Konzepten der sozialen Kognition bereichert worden; sie sind nicht nur eng mit bestimmten Symptomen assoziiert, sondern stellen auch die besten Prädiktoren für Störungen des pragmatischen Sprachgebrauchs und der sozialen Kompetenz bzw. sozialen Rehabilitation Schizophrener dar (vgl. *Brüne, 2008*).



### 3 Cannabisabhängigkeit

Im Rahmen der klinisch-differenzialdiagnostischen Fragestellung der vorliegenden Studie stellt die Cannabisabhängigkeit die zweite Störung dar, die bei der Gruppe der komorbiden Patienten vorliegt und Einfluss auf die psychopathologischen und neuropsychologischen Merkmalsausprägungen nimmt.

Wie in der Einleitung ausgeführt, konzentriert sich die vorliegende Studie im Rahmen des Forschungsprojekts 'Cannabis und Psychose' auf die kognitiven Domänen bzw. Funktionen, die bislang zumeist bei **psychotisch erkrankten Menschen** untersucht wurden bzw. zu denen neuropsychologische Störungshypothesen bzgl. Schizophrenie existieren. Alle fünf Untersuchungsgruppen, also auch die cannabisabhängigen und komorbiden sowie die Kontrollprobanden, sind in dieser Studie hinsichtlich dieser Funktionen untersucht worden.

Die anderen im Forschungsprojekt 'Cannabis und Psychose' relevanten Funktionen, die typischerweise im Rahmen von **Abhängigkeitserkrankungen** neuropsychologisch fassbaren Veränderungen unterliegen und die ebenfalls bei allen Untersuchungsgruppen berücksichtigt wurden, werden mit Hilfe einer gesonderten Studie erfasst.

Um zu klären, warum es unter Cannabiskonsum zu psychotischen Syndromen kommen kann und ob bei diesen komorbiden Patienten neuropsychologischen Auffälligkeiten vorliegen, die denen der Schizophrenie oder aber denen der Sucht gleichen, sollen - analog zur Darstellung zur Schizophrenie – einige grundlegende neurobiologische und –psychologische Befunde und Störungstheorien zur Sucht referiert werden.

Im Einzelnen soll durch diese Darstellung – analog zum Kapitel 2 - geklärt werden, ob die durch die Sucht bzw. den Cannabiskonsum generell hervorgerufenen neuronalen Veränderungen Auswirkungen auf die in dieser Studie im Mittelpunkt stehenden kognitiven Domänen haben bzw. ob die Annahme im Wesentlichen getrennter Störungseinflüsse der Schizophrenie und Sucht aus neurowissenschaftlicher Perspektive haltbar ist. Auf Einzelheiten diesbezüglich wird in Kap. 5 eingegangen.

#### 3.1 Definition, Klassifikation und epidemiologische Daten

In den Klassifikationssystemen ICD-10 (*Dilling, Mombour & Schmidt, 1991*) und DSM-IV-TR (*Saß, Wittchen, Zaudig & Houben, 2003*) wird Abhängigkeit im Sinne des Abhängigkeitssyndroms (ICD-10) bzw. der Substanzabhängigkeit (DSM-IV) praktisch identisch klassifiziert. Beide Systeme verwenden Kriterien aus dem Bereich der psychischen Abhängigkeit, vornehmlich typisches Beschaffungsverhalten und pathologisches Einnahmemuster, und der physischen Abhängigkeit im Sinne der körperlichen Wirkungen wiederholten Substanzkonsums.

**Substanzbezogene psychische und Verhaltensstörungen nach ICD 10**

- Störungen durch Alkohol
- Störungen durch Opiate
- Störungen durch Cannabinoide
- Störungen durch Kokain
- Störungen durch andere Stimulanzien
- Störungen durch Halluzinogene
- Störungen durch Sedative oder Hypnotika
- Störungen durch flüchtige Lösungsmittel
- Störungen durch multiplen Substanzgebrauch oder andere psychotrope Substanzen

ICD-10 definiert Abhängigkeit als eine Gruppe körperlicher, Verhaltens- und kognitiver Phänomene, bei denen der Konsum einer Substanz oder einer Substanzklasse (*siehe Kasten ,Substanzbezogene Psychische und Verhaltensstörungen gem. ICD-10‘*) für die betroffene Person Vorrang hat gegenüber anderen Verhaltensweisen, die von ihr früher höher bewertet wurden. Charakteristisch ist der starke, oft übermächtige Wunsch, die Substanz zu konsumieren (*siehe Kasten ,Kriterien des Abhängigkeitssyndroms nach ICD-10‘*).

**Kriterien des Abhängigkeitssyndroms nach ICD-10**

1. Ein starker Wunsch oder eine Art Zwang, die Substanz zu konsumieren
2. Verminderte Kontrollfähigkeit bzgl. des Beginn, der Beendigung und der Menge des Substanzkonsums
3. Ein körperliches Entzugssyndrom bei Beendigung oder Reduktion des Konsums
4. Nachweis einer Toleranz
5. Fortschreitende Vernachlässigung anderer Vergnügungen oder Interessen zugunsten de Substanzkonsums
6. Anhaltender Substanzkonsum trotz Nachweises schädlicher Folgen (körperlich, psychisch oder sozial)
7. Eingeeengtes Verhaltensmuster im Umgang mit der Substanz
8. Konsum zur Milderung von Entzugssymptomen

Abhängigkeit liegt vor, wenn innerhalb der letzten 12 Monate drei oder mehr Kriterien vorhanden waren

Die lange Zeit umstrittene Frage, ob durch den Missbrauch von Cannabis eine auch körperliche Abhängigkeit entstehen kann, kann angesichts aktueller klinischer und Studien am Tiermodell inzwischen eindeutig bejaht werden (*Näheres siehe Kap. 3.2.2.4*). Insbesondere der zwanghafte Drang, Cannabis chronisch bzw. täglich zu konsumieren, findet sich bei Cannabisabhängigkeit ausgeprägt, andere Diagnosekriterien werden von Cannabisabhängigen mit den angegebenen Häufigkeiten erfüllt (nach *Swift, Hall & Teesson, 2001*):

Kontrollverlust.....	94 %
Entzugssymptome.....	90 %
Toleranz.....	70 %
Craving.....	53 %
Soziale und berufliche Einschränkungen.....	44 %
Konsum trotz bekannter negativer Konsequenzen.....	35 %

Ein Cannabisentzugssyndrom (ICD-10: F12.30) kann sieben Tage und länger anhalten, ist allerdings nicht so schwer ausgeprägt wie bei Alkohol- bzw. Opiatabhängigkeit. An Symptomen werden in kontrollierten Studien am meisten Craving, Appetitminderung, Schlafstörungen, Schwitzen, Irritabilität, Aggressivität, innere Unruhe, Angst, Hyperalgesie (v. a. Kopf-, Bauch- und Muskelschmerzen) und Dysphorie gefunden (*Budney, Hughes, Moore & Novy, 2001; Ashton, 2001*). Mit Hilfe Placebo-kontrollierter Studien konnte die lange unklare Frage der Spezifität der Entzugssymptome eindeutig nachgewiesen werden (*Haney, Ward, Comer, Foltin & Fischman, 1999a, 1999b*).

Delirante Syndrome im Sinne eines Entzugsdelirs (im Sinne von ICD-10 F 12.4) treten bei Cannabinoiden in aller Regel nicht auf, relevant für diese Studie sind aber die substanzinduzierten psychotischen Symptome (ICD-10:F 12.5), auf die im Kapitel 4.1.1 näher eingegangen wird.

Im Gegensatz zu einem amnestischen Syndrom (ICD-10 F 1x.6), das in Zusammenhang mit Cannabiskonsum nicht auftritt, werden unter F 12.7 Störungen kodiert, die u.a. als psychische Folgen langjährigen Cannabiskonsums gelten. In diese Kategorie fällt vor allem das sog. 'amotivationale Syndrom' (F 12.72), das mit Lethargie, Passivität, mangelndem Interesse bzw. durchgehender Gleichgültigkeit assoziiert ist, dessen Existenz als substanzspezifische Krankheitsentität aber weiterhin umstritten ist (*Bonnet, Harries-Hedder, Leweke, Schneider & Tossmann, 2006; Täschner, 2005*). Als Grundlage für diese Auffälligkeiten werden Subsyndrome depressiver Störungen, Persönlichkeitsstörungen oder auch chronische Intoxikationszustände diskutiert (*Bovasso, 2001; Johns, 2001*). Überschneidungen der Symptomatik mit dem Symptomkomplex der Negativsymptomatik schizophrener Psychosen lassen auch an die Möglichkeit einer entsprechenden Komorbidität denken, bei der die schizophrene Plus symptomatik durch den Cannabiskonsum bzw. die entsprechende Wirkung überlagert wird bzw. aus anderen Gründen nicht diagnostiziert werden konnte.

Auf die unter F 12.70 fallenden sog. Flashback-Phänomene wird im Zusammenhang mit der Frage der Cannabis-assoziierten Psychosen im Kap. 4.1.1 eingegangen, auf kognitive Störungen als Folge des Cannabiskonsums in den Kap. 3.2.2.3 und 3.2.2.4.

In den letzten 10 Jahren ist es in der Bundesrepublik Deutschland zu einer erheblichen Zunahme des Konsums von Cannabisprodukten gekommen. Abbildung 3.1 gibt einen Überblick über die Zunahme der Lebenszeitprävalenzen in den letzten knapp 30 Jahren im Altersbereich von 17 - 25 Jahren.

### Lebenszeitprävalenz des Cannabiskonsums

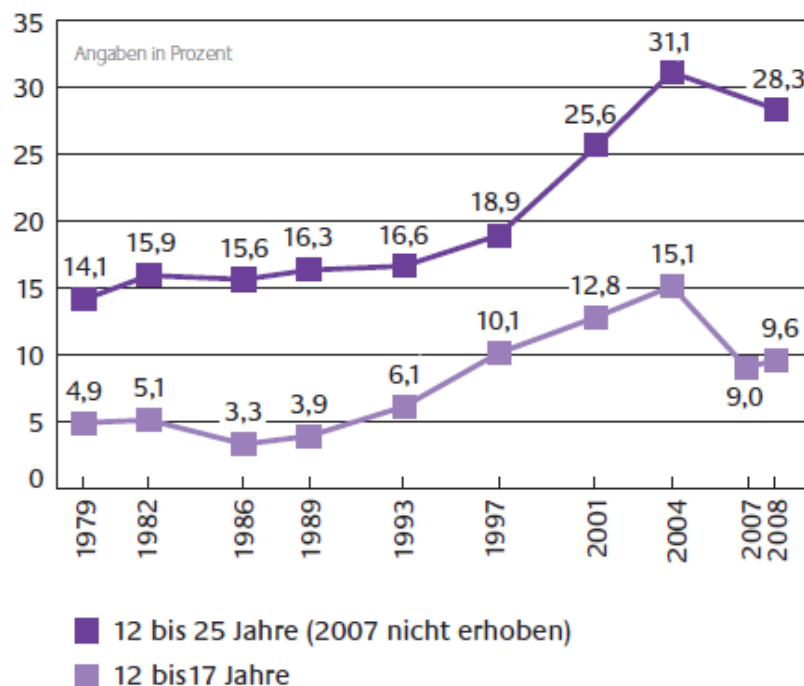


Abbildung 3.1: Verlauf der Lebenszeitprävalenzen des Cannabiskonsums in Deutschland von 1979 - 2008 (Drogenbericht der Bundesregierung aus: *Drogenbeauftragte der Bundesregierung*, 2009)

Die absolute Zahl der Cannabiskonsumenten in Deutschland wird auf min. ca. 6 - 7 Mill. geschätzt. Nach der Repräsentativerhebung von *Kraus, Augustin & Orth (2005)* konsumierte von denen, die einen Cannabiskonsum im letzten Jahr angaben, etwa jeder Sechste täglich oder fast täglich, über ein Fünftel derjenigen, die einen Konsum in den letzten 30 Tagen angaben, nutzte Cannabis an 20 - 30 Tagen des letzten Monats. (siehe Tabelle 3.1)

Tabelle 3.1: 12-Monats- und 30-Tage-Frequenz des Cannabiskonsum in der Repräsentativerhebung von *Kraus et al. (2005)* (unter N sind jeweils absolute Zahlen, unter den Frequenzangaben relative Häufigkeiten in % angegeben)

	Gesamt		Frequenz						
	N	1x	2-5x	6-9x	10-19x	20-59x	60-99x	100-199x	≥200x
<b>12-Monats-Frequenz</b>	124	24,9	22,4	8,1	8,8	14,0	3,5	1,5	16,7
	N	1x	2-5x	6-9x	10-19x	20-30x			
	70	17,9	44,9	9,9	6,7	20,6			
<b>30-Tage-Frequenz</b>									

Unter Verwendung der 'Severity of Dependence'-Skala (SDS) ließen sich bei einem Cut-off-Wert von 3 unter den Konsumenten knapp ein Viertel als cannabisabhängig diagnostizieren. Ein hoher Anteil von Konsumenten der letzten 12 Monate empfindet den eigenen Cannabiskonsum offenbar als problematisch, wie die Antworttendenzen im SDS zeigen (siehe Tabelle 3.2)

Tabelle 3.2: Relative Häufigkeiten positiver Antworten auf Items der 'Severity of Dependence Scale' in % aus *Kraus et al. (2005)*

	Geschlecht			Altersgruppen				
	Gesamt	Männer	Frauen	18-24	25-29	30-39	40-49	50-59
<b>Konsumenten</b>	<b>123</b>	<b>63</b>	<b>60</b>	<b>46</b>	<b>44</b>	<b>22</b>	<b>10</b>	<b>1</b>
Gebrauch von Cannabis außer Kontrolle	21,6 (30)	22,4	20,0	32,1	23,7	16,2	7,7	0,0
Aussicht auf Cannabis zu verzichten beunruhigt	21,0 (25)	23,6	16,4	22,9	24,6	23,7	0,0	0,0
Über Gebrauch von Cannabis besorgt	24,3 (30)	26,1	21,3	26,4	21,5	29,9	7,7	0,0
Wunsch, Cannabiskonsum einzustellen	21,4 (30)	18,6	26,3	31,5	25,0	13,4	14,0	0,0
Cannabiskonsum einzustellen ist schwierig	16,0 (23)	17,1	14,1	23,5	19,5	12,6	0,0	0,0

Für die vorliegende Arbeit sind die epidemiologischen Befunde von wesentlicher Bedeutung, da zumindest ein Teil der durch Cannabis verursachten bzw. mit dem Konsum dieser Substanz assoziierten psychotischen Störungen dosisabhängig ist bzw. mit der Konsumfrequenz positiv korreliert (*Ashton, 2001; siehe Kap. 3.2.2.1*). Zudem zeigen die Daten, dass mit der Zunahme der Konsumenten die absolute Zahl cannabisbedingter psychischer Störungen steigt, so dass entsprechende differenzialdiagnostische Problemstellungen etwa bei komorbiden psychotischen Patienten eine auch quantitative Herausforderung für Psychiatrie und klinische Psychologie darstellen (*siehe auch Kap. 4.1.1*).

## 3.2 Neurobiologische Aspekte der (Cannabis-)Abhängigkeit

Die Darstellung der relevanten neurobiologischen Hintergründe der Cannabisabhängigkeit erfolgt in zwei Teilen, und zwar zum einen bezüglich der Aspekte von Abhängigkeitserkrankungen an sich – unabhängig von der missbrauchten Substanz - und zum anderen hinsichtlich der kurz- und längerfristigen Effekte des Konsums der Substanz selbst, auch unabhängig vom Vorliegen eines Abhängigkeitssyndroms.

Diese Differenzierung erfolgt aufgrund der Tatsache, dass die generell für Abhängigkeitserkrankungen relevanten neurobiologischen (wie auch neuropsychologischen) Erkenntnisse und Störungshypothesen als im Wesentlichen substanzunspezifisch gelten können bzw. im Allgemeinen substanzübergreifend vergleichbare neurobiologische Mechanismen von Abhängigkeit angenommen werden. Im zweiten Teil werden dann die substanzspezifischen Aspekte dargestellt.

### 3.2.1 Neurobiologische Befunde und Störungshypothesen zur Abhängigkeit

Ein Zitat aus dem vielfach rezipierten Übersichtsartikel von *Nestler & Aghajanian (1997)* beschreibt nach Ansicht des Autors dieser Studie knapp und präzise die Bedeutung und Rolle neurobiologischer Prozesse im Rahmen der Würdigung des Gesamtphänomens 'Abhängigkeit' und soll als eine Art Leitlinie am Anfang der exemplarischen Darstellung neurobiologischer Befunde und Theorien zur Sucht stehen:

„Addiction is a complex phenomenon with important psychological and social causes and consequences. However, at its core, it involves a biological process: the effects of repeated exposure to a biological agent (drug) on a biological substrate (brain) over time. Ultimately, adaptations that drug exposure elicits in individual neurons alter the function of those neurons, which in turn alters the functioning of the neural circuits in which those neurons operate. This leads eventually to the complex behaviors (for example, dependence, tolerance, sensitization, and craving) that characterize an addicted state” (S. 58).

Entsprechend dieser Einschätzung wird im Folgenden ein besonderes Augenmerk auf die mit der Sucht bzw. dem Substanzkonsum verbundenen neuroadaptiven Veränderungen gelegt, die zudem die Grundlage auch für veränderte neuropsychologische Funktionen darstellen.

#### **3.2.1.1 Bedeutung des dopaminergen Belohnungssystems für die Drogenwirkung und Abhängigkeitsentwicklung – Sucht als Dysregulation des Motivationssystems**

Als wesentliches neuroanatomisches Substrat für Motivations- und Verstärkungsprozesse von Alkohol und anderen Drogen wie auch Cannabis (*siehe Kap. 3.2.2*) und damit auch als

wesentliche Grundlage für die Entwicklung von Abhängigkeit gilt das mesokortikolimbische Belohnungs- oder Verstärkersystem (*Schmidt & Rist, 2006*).

Das zentrale Modul dieses Systems leitet sich neuroanatomisch aus dem medialen Vorderhirnbündel mit seinen dopaminergen sog. A10-Fasern ab, die ihren Ursprung in der Area tegmentalis ventralis (VTA=ventrales tegmentales Areal) haben und zum Großteil zum Nucleus accumbens (Nacc) und zu einem kleineren Teil zum präfrontalen Kortex (PFC) projizieren (*siehe Abbildung 3.2*).

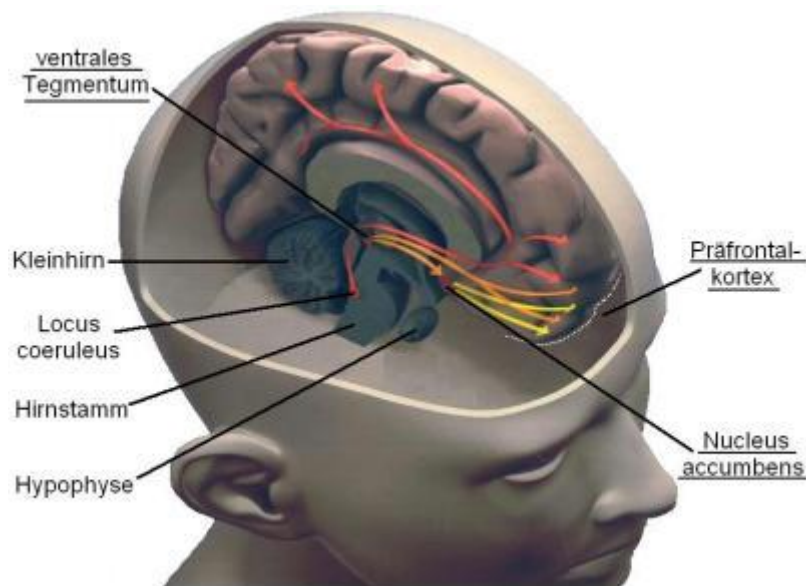


Abbildung 3.2: Neuroanatomie des dopaminergen Belohnungssystem (aus *GEO*“ ; Nov. 2004; S. 181)

Das ursprünglich für die Verstärkung von Verhaltensweisen zur Sicherung des Überlebens vorgesehene System wird durch die allermeisten Rauschdrogen in meist wesentlich erheblicherem Maße aktiviert als bei natürlichen Stimuli. Diese Substanzen führen unmittelbar und/oder mittelbar über weitere Neurotransmitter – vor allem die Gamma-Amino-Buttersäure (GABA) - zu einer Ausschüttung von Dopamin in den beteiligten Strukturen. Tab. 3.3 gibt einen Überblick über die jeweiligen Mechanismen der Aktivierung des dopaminergen Belohnungssystems je nach konsumierter Substanz.

Tab. 3.3: Akuteffekte auf das dopaminerge Belohnungssystem (nach *Koob & LeMoal* übersetzt von *Schmidt & Rist, 2006*)

Substanz	Akuteffekte auf das dopaminerge Belohnungssystem
<b>Alkohol</b>	direkt: Erhöhung der Feuerrate dopaminerger Neurone  indirekt: Hemmung (der Inhibition) GABAerger Interneurone in Substantia nigra und VTA → Erhöhung der extrazellulären Dopaminkonzentration
<b>Kokain</b>	Blockade der Dopamintransporter → Erhöhung der extrazellulären Dopaminkonzentration
<b>Amphetamine</b>	Freisetzung von Dopamin aus präsynaptischen Vesikeln in den synaptischen Spalt
<b>Opiate</b>	Aktivierung der $\mu$ -Opiatrezeptoren → Hemmung GABAerger Interneurone im VTA → Aktivierung von A10-Neuronen und erhöhte Dopaminfreisetzung im Nucleus accumbens
<b>Nikotin</b>	Aktivierung prä- und postsynaptischer nikotinerger Rezeptoren → Ausschüttung von Dopamin (sowie auch anderer Neurotransmitter)
<b>Cannabis</b>	Aktivierung von Cannabinoid(CB1)-Rezeptoren → Ausschüttung von Dopamin in Nucleus accumbens und präfrontalem Kortex

Dem Dopamin selbst bzw. seiner Ausschüttung in den beteiligten Hirnarealen insbesondere dem Nucleus accumbens wird zumeist im Sinne einer 'hedonia hypothesis of reward pleasure' die Funktion einer Art 'pleasure transmitter' zugeordnet (vgl. *Koob & LeMoal, 2001*), was ursprünglich im Wesentlichen auf die Arbeiten von *Wise et al. (1980)* zurückgeht. Analog zu dieser Vorstellung würde in den dopaminergen Verbindungen der sensorische Input umgewandelt in „hedonic messages we experience as pleasure, euphoria or ‚yumminess““ (*ibd., S. 94*). Andere Autoren weisen darauf hin, dass die Stimulation des dopaminergen Belohnungssystems beim Menschen das subjektive Gefühl erzeugt, gerade etwas Schönes und Wichtiges zu erleben (*Hambrecht, 2003*). Der hedonistische Anteil der Drogenwirkung sei also im Wesentlichen über Dopamin vermittelt und damit auch zentral für die Motivation, Drogen (weiter) zu konsumieren.

Gestützt wird diese Hypothese u.a. durch Befunde bildgebender Verfahren, in denen Ratings subjektiven Erlebens mit der Besetzung dopaminerger Rezeptoren im ventralen Striatum korreliert sind (*Small, Jones-Gotman & Dagher, 2003*) und die Tatsache, dass die Gabe von Dopamin-Agonisten bzw. -Antagonisten (wie Neuroleptika als Dopaminrezeptorblocker) offensichtlich in Verbindung mit der Veränderung der Einschätzung des subjektiven Erlebens in Richtung Euphorie bzw. Anhedonie steht (*Reichmann, Brecht, Koster, Kraus & Lemke, 2003; Wang, Volkow, Logan, Pappas, Wong et al., 2001*). Erniedrigte Dopaminspiegel fanden sich zudem bei abhängigen Individuen und stellen potenziell den Anlass für erneuten Substanzkonsum dar (*Wang, Volkow, Cahng, Miller, Sedler et al., 2004*) (s.u.).



Die Forschergruppe um *Berridge (2007)* stellt die zentrale hedonistische Funktion der Dopaminfreisetzung im Belohnungssystem aufgrund umfangreicher eigener Untersuchungen und vor dem Hintergrund der 'incentive-sensitization'-Theorie der Abhängigkeit (*siehe Kap. 3.3.3.3*) in Frage und geht von einer differentiellen Wirkung des Dopamins auf die emotionale Komponente des Drogenkonsums ('Liking-Reaktion') und das Verlangen nach Drogen ('Wanting'-Reaktion) aus. In sog. 'taste reactivity'-Studien veränderten weder Amphetamin-Mikroinjektionen in den Nucleus accumbens und Erhöhung des extrazellulären Dopaminspiegels bei knock-out-Mäusen ohne Dopamintransporter noch neurochemisch herbeigeführte Läsionen der dopaminergen aufsteigenden Projektionen durch das mediale Vorderhirnbündel oder die Gabe von Neuroleptika die 'Liking'- bzw. 'Taste'-Reaktionen von Tiermodellen in die für die Hypothese einer hedonischen Funktion des Dopamins entsprechende Richtung (*Berridge, 2007*). Im Gegensatz dazu ist dies u.a. bei endogenen Opioiden und Endocannabinoiden durchaus nachgewiesen worden (*Pecina & Berridge, 2005*).

Gemäß *Berridge's* Vorstellungen kommt dem Dopamin im Wesentlichen die Bedeutung zu, Anreiz-Motivation und damit das Verlangen nach Drogen ('Wanting'-Reaktion) zu generieren und zwar unabhängig von der emotionalen Komponente, die über andere Neurotransmitter bzw. körpereigene Substanzen (z.B. Endorphine) vermittelt wird. Demnach stellt das Dopaminsystem am ehesten ein neuronales Korrelat für die Antizipation der Belohnungseffekte und die Annäherung an potenzielle Belohnung dar, nicht die Belohnung selbst. Insgesamt werden dem Dopaminsystem also verhaltensmotivierende **und** erfolgssignalisierende Funktionen zugeordnet (*Weiterführendes siehe Kap. 3.3.3.2 und 3.3.3.3*).

Gestützt wird diese Auffassung u.a. durch Studien mit Tiermodellen, in denen die Gabe von Dopamin-Antagonisten zum Ausbleiben vor allem der appetitiven Komponente von Belohnungsverhalten (z.B. Annäherung an begehrtes Futter) führt und die Beantwortung von neuartigen Reizen nach mesoakkumbalem Dopamin-Mangel unterbleibt (*Koch, 2006*).

Unstrittig ist in jedem Fall, dass das dopaminerge Belohnungssystem durch den wiederholten Drogenkonsum intra- und intersystemischen Veränderungsprozessen unterliegt, die zentrale Phänomene von Abhängigkeitserkrankungen in neurobiologischer Hinsicht plausibel machen, so die Toleranzentwicklung, Entzugssyndrome, Craving und Rückfall.

Beispielsweise kommt es durch den wiederholten Substanzkonsum zu einem Ungleichgewicht des tonischen und phasischen Dopaminsystems, wofür hauptsächlich die präsynaptischen dopaminergen Autorezeptoren verantwortlich sind. Die durch die exzessive Drogeneinnahme wiederholte phasische Dopaminausschüttung führt neben der Stimulierung der postsynaptischen Dopaminrezeptoren zu einer Akkumulation von Dopamin im extrazellulären Raum des Nucleus accumbens bzw. einer tonischen Konzentrationserhöhung. Diese wiederum blockiert die weitere phasische Dopaminausschüttung über die Stimulierung der (hemmenden) präsynaptischen Autorezeptoren. Eine solche zunehmende Limitierung des phasischen Dopaminsystems ist mit einer Abnahme der euphorisierenden Wirkung bzw.

Toleranz und als Folge mit verstärkter Drogeneinnahme bzw. –dosiserhöhung verbunden (im Gegensatz dazu erklärt *Berridge (2007)* die verstärkte Drogeneinnahme als direkte Folge der Erhöhung der Anreizmotivation durch Dopamin, *siehe Kap. 3.3.3.3*).

Die in Entzugssituationen auftretenden Symptome von Dysphorie, Anhedonie und vor allem Antriebsschwäche können u.a. auf einen drastischen Abfall der Dopaminausschüttung im Nucleus accumbens zurückgeführt werden, was erhebliches Craving, gfs. Rückfälligkeit zur Folge hat.

Beteiligt ist das Dopaminsystem auch an der Kodierung von drogenassoziierten Umweltreizen (,cues‘) als bedeutsam und relevant, der sog. Anreizhervorhebung (‘incentive salience’). Die Aktivierung dopaminerger Neurone wird hierbei assoziativ mit der Reizrepräsentation verbunden, worauf in der Folge diese Reize u.a. ebenfalls Drogenverlangen bzw. –suchverhalten auslösen (*siehe auch Kap. 3.3.3.3*). Dies konnte in zahlreichen Untersuchungen zur sog. ,cue reactivity‘ mit Hilfe bildgebender Verfahren aber auch hinsichtlich Verhaltens- und z.T. auch vegetativer Variablen (*Carter & Tiffany, 1999*) nachgewiesen werden.

Nicht zuletzt führt chronischer Suchtmittelkonsum zu neuroadaptiven Veränderungen im dopaminergen mesokortikolimbischen Belohnungs- und Rezeptorsystem, die für typische Merkmale von Abhängigkeitserkrankungen als verantwortlich angesehen werden. So können die sehr heftigen motivationalen Reaktionen auf sehr geringe (priming-) Dosen des Suchtmittels (Kontrollverlust nach wenigen Schlucken Alkohol) bzw. auf suchtmittelbezogene ,cues‘ als Ausdruck einer Sensitivierung, d.h. erhöhten Ansprechbarkeit des dopaminergen Systems gesehen werden. Schließlich postulieren *Koob & LeMoal (2001)* eine Verschiebung des ,reward-set-points‘ im Sinne einer Verschiebung der Homöostaseschwelle; die Autoren interpretieren dies als einen neuroadaptiven, allostatischen Prozess, der weitere neuroadaptive Veränderungen zur Folge hat (*siehe Kap. 3.2.1.3*) und als charakteristischer Mechanismus der Abhängigkeit als allostatischem Prozess insgesamt angesehen werden kann.

Hinsichtlich der Fragestellung dieser Arbeit ist an dieser Stelle anzumerken, dass diese Veränderungen des dopaminergen mesokortikolimbischen Systems offenbar im Wesentlichen die sog. ventrale Schleife zwischen orbitofrontalem und zingulärem Kortex, der Amygdala und dem Nucleus accumbens betreffen, die als weitgehend unabhängig von der dorsalen Schleife gelten können (*Roth & Dicke, 2006*), die ihrerseits im Zentrum der schizophreniespezifischen Annahmen zur Dysfunktion des mesolimbischen Dopaminsystems stehen (*siehe Kap. 1 und 2.2.2*). Von daher sind die jeweiligen Veränderungen des Dopaminsystems bei beiden Störungen als hinreichend voneinander getrennt zu betrachten bzw. ist nicht zu erwarten, dass – zumindest substanzunspezifisch – Abhängigkeitsstörungen nachhaltige Veränderungen der in dieser Studie relevanten, durch die Schizophrenie beeinträchtigten kognitiven Domänen verursachen.

### 3.2.1.2 Bedeutung der Dopamin-Glutamat-Interaktionen für die Abhängigkeitsentwicklung

An der Verarbeitung und Wirkung von Suchtmitteln im Gehirn sowie der Entwicklung von Abhängigkeit sind außer dem mesolimbischen Belohnungssystem noch weitere Strukturen des Gehirns (*siehe Kap. 3.2.1.3*) und in neurochemischer Hinsicht neben dem dopaminergen auch das glutamaterge System beteiligt. Dopamin und Glutamat spielen eine Schlüsselrolle bei Motivation, Lernen und Gedächtnis, besonders die Klasse der dopaminergen D<sub>1</sub>- und die glutamatergen N-Methyl-D-Aspartat(NMDA)- sowie  $\alpha$ -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-isoxazol-Propionsäure(AMPA)-Rezeptoren.

Während das Dopamin Prozesse synaptischer Plastizität - wie z.T. ausgeführt - zwischen dem ventralen tegmental Areal und der Substantia nigra hin zum Striatum, präfrontalen Kortex, Amygdala und Hippocampus vermittelt, stellt das Glutamat den bevorzugten Neurotransmitter für Projektionen von Hippocampus, Amygdala und präfrontalem Kortex zum Striatum dar bzw. befinden sich in diesen Bahnen besonders viele NMDA- und AMPA/Kainat-Rezeptoren (*siehe Abb. 3.3*). Glutamat-kodierte synaptische Modifikationen – im Einzelnen z.B. die Veränderung des Verhältnisses von AMPA- und NMDA-Rezeptoren - sind das Hauptmodell für Langzeitplastizität (LTP und LTD) (*vgl. Malinow & Malenka, 2002*) und wesentlich verantwortlich für stabile Veränderungen dieser neuronalen Netzwerke und der mit diesen verbundenen Verhaltenstendenzen (*Malenka & Nicoll, 1999*).

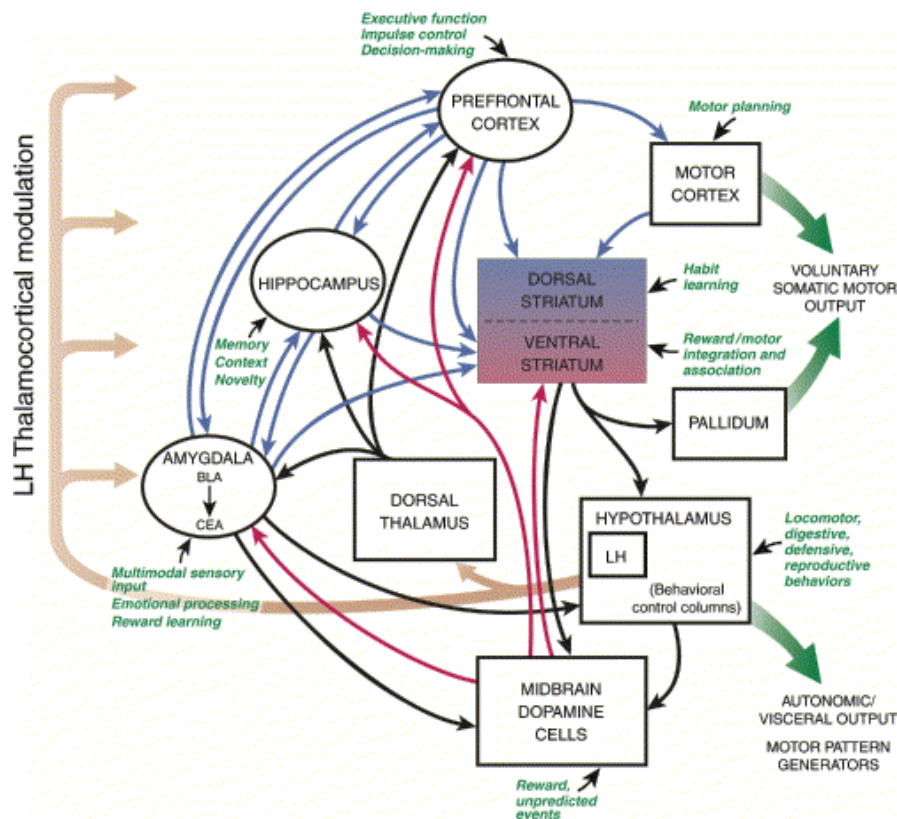


Abbildung 3.3: Schematische Darstellung der neuronalen Netzwerke mit der Zuordnung zum Glutamat- (blau) und Dopamin-System (rot), die für Lernen und Gedächtnis wie auch für 'addiction pathways' verantwortlich sind (aus Kelley, 2004)

Von entscheidender Bedeutung für die Etablierung von neuen (erfolgreichen) Verhaltensweisen bzw. von „süchtigen“ Verhaltensmustern ist die synaptische Integration bzw. Interaktion der dopaminerg und glutamaterg vermittelten Signale an den multiplen Knotenpunkten in den kortikothalamostriatalen Netzwerken. Die dopaminergen und glutamatergen Axone laufen an den Pyramidenzellen sowie im dorsalen und ventralen Striatum an den gleichen dendritischen Dornen (spines) zusammen (*siehe Abbildung 3.4*). So erhöht z.B. eine Stimulation von D<sub>1</sub>-Rezeptoren im Nucleus accumbens die AMPA-Rezeptor-Expression und führt dadurch besonders schnell zu neuroplastischen Veränderungen (*Chao, Ariano, Peterson & Wolf, 2002*). Von einer Koaktivierung von D<sub>1</sub>- und NMDA-Rezeptoren hängen beispielsweise auch LTP-Prozesse in hippocampal-präfrontalen Synapsen ab (*Gurden, Takita & Jay, 2000*), die einem Teil des Suchtgedächtnisses (Erinnern von Suchtmittleinnahme-Situationen) zugrunde liegen (*Böning, 2005*)

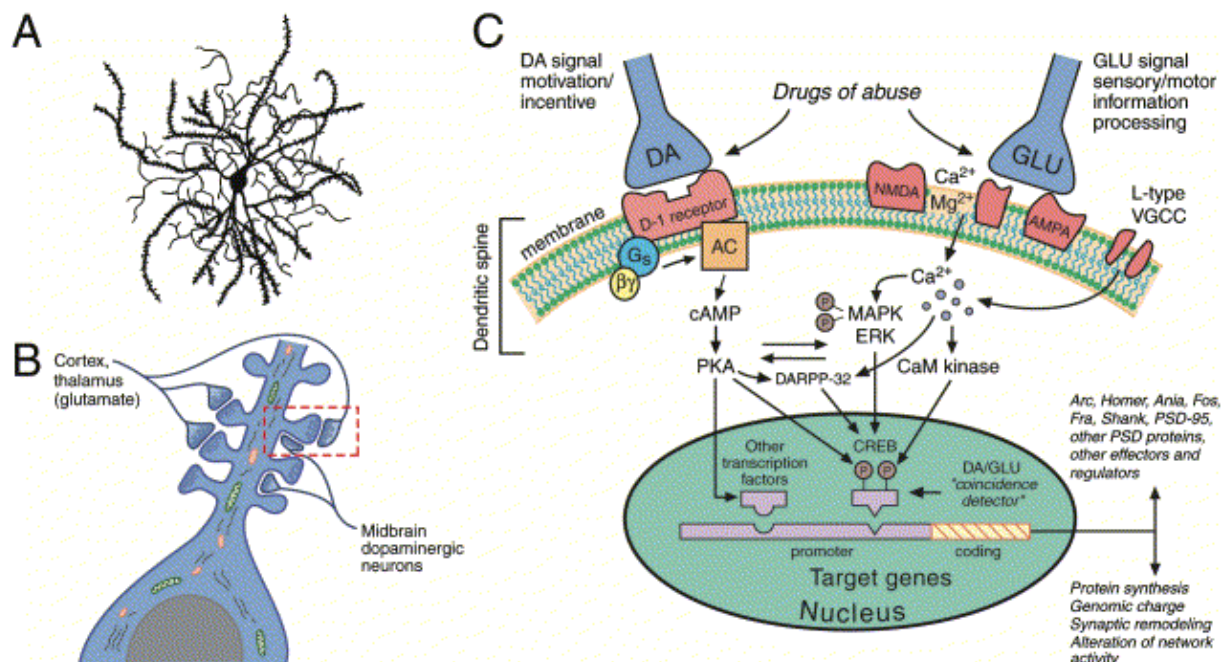


Abbildung 3.4: Lokalisation und Wirkungsweise der dopaminergen und glutamatergen Interaktion auf Gen-Transkription und Translation bzw. bei der Etablierung stabiler neuroplastischer Veränderungen, wie sie bei der Suchtentstehung diskutiert werden (*aus Kelley, 2004*)

Es kann als gesichert gelten, dass psychotrope Drogen akut und bei chronischem Konsum direkt oder mittelbar Einfluss auf das glutamaterge Neurotransmittersystem nehmen. So führt der Konsum von Alkohol akut zu einer Verminderung der elektrischen Aktivität der Neurone durch Hemmung der NMDA-Rezeptoren, bei chronischem Konsum kommt es zu einer Hochregulierung der Anzahl der NMDA-Bindungsstellen (*Rist & Schmidt, 2006*). Kokain führt zu einer Verstärkung der glutamatergen Transmission im Bereich postsynaptischer Dopaminneurone im ventralen tegmental Areal, chronischer Nikotinkonsum erhöht über die Aktivierung nikotinerger n-Acetylcholin-Rezeptoren und der daraus folgenden Stimulierung der Ausschüttung u.a. von Glutamat ebenfalls die Anzahl der glutamatergen Rezeptoren.

Psychoaktive Substanzen nutzen offensichtlich die genannten Dopamin-Glutamat-Interaktionen bzw. die damit verbundenen zellulären Abläufe, die am Belohnungs- bzw. assoziativen Lernen beteiligt sind (vgl. *Berke & Hyman, 2000*), und sind von daher besonders gut in der Lage, überdauernde zelluläre Veränderungen in den motivationalen Netzwerken zu induzieren und so rasch und stabil abhängiges Verhalten zu etablieren (*Kelley, 2004*).

Der empirische Nachweis hierfür konnte u.a. mit Hilfe von Tier-Experimenten erbracht werden, bei denen sich Injektionen eines Glutamat-Antagonisten nur zu Beginn eines Prozesses instrumentellen Lernens negativ d.h. verlangsamend auswirkte. Wenn das Verhalten etabliert war, blieb die Gabe eines Glutamat-Antagonisten ohne Effekt (vgl. *ebd.*). *LaLumiere & Kalivas (2008)* konnten nachweisen, dass Glutamat-Ausschüttung im Nucleus accumbens essentiell für Drogensuchverhalten von heroinabhängigen Tiermodellen ist, was für die Bedeutung langfristiger Veränderungen der glutamatergen Transmission für die Entwicklung von Abhängigkeit spricht.

In klinischer Hinsicht kann vor allem das Phänomen der raschen Etablierung und vor allem Stabilität des Drogensuch- bzw. –konsumverhaltens trotz gegenteiliger Absicht bzw. Rückfälligkeit auch nach langer Abstinenz als Ergebnis dieser neuronalen Prozesse angesehen werden.

Gedächtnisprozesse im engeren Sinne spielen zu Beginn sowie bei der Aufrechterhaltung der Abhängigkeit eine entscheidende Rolle. Einer entsprechenden Theorie von *Everitt & Wolf (2002)* zufolge wird zunächst im Sinne eines 'action-learning' ein **Drogen**gedächtnis gebildet, das u.a. die Drogenwirkung und die Situationen der Drogeneinnahme repräsentiert. Dieses basiert neurobiologisch auf einer Sensitivierung bzw. entsprechenden LTP-Prozessen des glutamatergen und dopaminergen Systems und zwar im ventralen Striatum. Im weiteren Verlauf der Abhängigkeit kommt es in Form eines 'habit-learning' zu dem **Sucht**gedächtnis, das auch episodische und prozedurale bzw. implizite Komponenten aufweist und das auf entsprechende Prozesse im dorsalen Striatum zurückzuführen ist..

Insbesondere dem Suchtgedächtnis wird eine entscheidende Rolle für Rückfälligkeit ohne bewusstes Craving bzw. Kontrollverlust und exzessiven Konsum („bingeing“) beigemessen, hierdurch kann auch automatisiertes unbewusstes Drogensuchverhalten bzw. der zwanghafte Charakter der Drogeneinnahme plausibel erklärt werden. Insgesamt können in der Theorie von *Everitt & Wolf (2002)* dem Übergang von Suchtmittelmissbrauch zur –abhängigkeit überzeugend neuronale Grundlagen zugeordnet werden.

### ***3.2.1.3 Bedeutung weiterer von Suchtmitteln aktivierter Hirnregionen – erweiterte Amygdala, orbitofrontaler Kortex und anteriores Zingulum***

In einer Prozesse der Allostase in den Vordergrund stellenden neurobiologischen Theorie von Abhängigkeit betonen *Koob & LeMoal (2001)* die besondere Rolle der sog. erweiterten

Amygdala, zu der außer dem zentralen Kern der Amygdala auch der opioiderg regulierte Nucleus interstitialis der Stria terminalis ('bed nucleus of the stria terminalis', BNST) gehört. Über die erweiterte Amygdala sind an der Suchtentstehung auch motivationale Zustände außerhalb von Belohnung bzw. negative Emotionen wie Angst und Stressempfinden beteiligt. Unstrittig ist, dass der Konsum vieler psychotroper Substanzen direkt oder indirekt über das dopaminerge wie auch andere Neurotransmittersysteme - z.B. über das GABAerge System - stressdämpfend wirkt und bei wiederholtem Konsum entsprechende Adaptionsvorgänge in den beteiligten Netzwerken ablaufen. Dementsprechend wird dem Dopamin nicht nur die Funktion eines 'pleasure molecule' sondern auch eines 'antistress molecule' (*Blum, Braverman, Holder, Lubar, Monastral et al., 2000*) zugeordnet.

Das Empfinden von Stress bzw. aversiven Emotionen ist gemäß der Theorie von *Koob & LeMoal* auch eng an die Veränderung des 'reward set-points' aufgrund des wiederholten Drogenkonsums gebunden (*siehe Kap. 3.2.1.1*). Die positive Wirkung der Substanzeinnahme vermindert sich, nachfolgend vergrößert sich ein negativ-hedonistischer Zustand, wie dies in der 'opponent-process'-Theorie von *Solomon & Corbit (1974)* erstmals postuliert wurde (*siehe auch Kap. 3.3.3.1*). Empirisch gesehen konnten u.a. entsprechende Aktivierungen der erweiterten Amygdala nachgewiesen werden bzw. unterblieb in Studien mit abhängigen Tiermodellen, in denen direkte Dopamin-Injektionen in den Kern der Amygdala und der BNST erfolgten, die Selbstadministration entsprechender Substanzen (*Caine, Heinrichs, Coffin & Koob, 1995; Epping-Jordan, Markou & Koob, 1998*).

Damit ist die (dopaminerge) Wirkung von Suchtmittelkonsum sehr eng mit dem Stress- und Antistress-(Aversions-)System verbunden, das wiederum über die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse autonom-vegetative, endokrine und behaviorale (z.B. Drogensuchverhalten) Adaptionsvorgänge in der Körperperipherie veranlasst und erhebliche Bedeutung für die Abhängigkeitsentwicklung hat. Bestimmte Substanzen wie z.B. Alkohol führen auch direkt zu einer Stressreaktion, indem die Aktivität bzw. Hormonausschüttung von Hypophyse, Hypothalamus und Nebennierenrinde verstärkt wird. Wiederum steigert Stress die Ausschüttung von Dopamin und erhöht die Stärke der exzitatorischen Synapsen der Dopaminneuronen im ventralen Tegmentum, was (automatisiertes) Drogensuchverhalten auslösen kann (*Marinelli & Piazza, 2001*). *Koob & LeMoal (2001)* bezeichnen die erweiterte Amygdala als ein gemeinsames Substrat der allostatischen Veränderungen der Belohnungsfunktion von Drogen.

Befunde besonders zum orbitofrontalen Kortex (OFC) und anterioren Zingulum (ACC) weisen auf eine zentrale Rolle kortikaler Strukturen hin. Hierauf beziehen sich wegweisende neurobiologische Störungshypothesen zur Sucht, die einen gewissen Gegenpart zu den Theorien darstellen, die limbisch-subkortikale Hirnareale in den Vordergrund der Genese von Abhängigkeit stellen.

In ihrem viel beachteten Review verweisen *Jentsch & Taylor (1999)* auf Befunde, die zusammengenommen darauf hinweisen, dass langfristiger Drogenkonsum zu einer frontalen kortikalen Dysfunktion mit entsprechenden Folgen für das Entscheidungsverhalten bzw. die inhibitorische Kontrolle führt (u.a. bzgl. unangemessener durch Drogen ausgelöster

Reaktionen) (*siehe Kap. 3.3.3.4*). Beispielsweise fanden sich bei Amphetamin und Kokain abhängigen Personen persistierende Veränderungen des frontokortikalen Blutflusses und Glukose-Umsatzes (Volkow, Fowler, Wolf, Hitzemann, Dewey *et al.*, 1991) sowie bei Patienten mit polyvalentem Drogenmissbrauch im MRT Volumenminderungen des präfrontalen Kortex (Liu, Matochik, Cadet & London, 1998). Bei Ratten zeigten sich zudem strukturelle Anomalien der Dendriten der Pyramidenzellen im präfrontalen Kortex nach ausgedehnter Selbstadministration von Kokain (Robinson, Gorny, Mitton & Kolb, 2001). In ihrem Review u.a. bzgl. der Rolle des orbitofrontalen Kortex fanden Dom, Sabbe, Hulstijn & van den Brink (2005) bei Abhängigkeitserkrankten in bildgebenden Verfahren konsistent Hinweise auf eine Hypoaktivität dieses Hirnareals.

Die genannten kortikalen Veränderungen sind vermutlich die Ursache für Auffälligkeiten Abhängigkeitserkrankter in den neuropsychologischen Verfahren, die entsprechende kortikale bzw. präfrontale Fähigkeiten erfassen, u.a. aus dem Bereich der Entscheidungsfindung und der Sensitivität für Belohnung und Bestrafung. In der durchgeführten Gesamt-Studie 'Cannabis und Psychose' sind alle drei Probandengruppen mit entsprechenden neuropsychologischen Instrumenten (u.a. 'Iowa Gambling Task' und probabilistischer Lernetest 'Carrot or Stick' (*siehe Kap. 7.4*)) untersucht worden bzw. werden diese Verfahren im Rahmen der Gesamtstudie auf ihre Eignung für die Differenzialdiagnose von Cannabis assoziierten Psychosen überprüft.

Ausgehend von der Befundlage insbesondere aus bildgebenden Verfahren postulierten Goldstein & Volkow (2002) das neurobiologisch begründete „I-RISA (= impaired response inhibition and salience attribution)“-Syndrom der Abhängigkeit (S. 1642) (*siehe Abb. 3.5*). In diesem Modell wird frontalen Strukturen bzw. den frontolimbischen Regelkreisen eine zentrale Rolle bei der Entwicklung der Sucht zugeordnet. Der orbitofrontale Kortex und das anteriore Zingulum werden bei Intoxikation, Craving und Kontrollverlust aktiviert, im Entzug deaktiviert und unterliegen – wie im vorletzten Absatz ausgeführt – bei chronischem Suchtmittelmissbrauch funktionellen und strukturellen Veränderungen, die zu einer Reduzierung präfrontaler Top-Down-Prozesse bzw. Down-Regulierung der supervisorischen Funktionen dieser Hirnareale führen. Insbesondere postulieren die Autorinnen als Kern der Abhängigkeit Prozesse der Einbuße an selbstbestimmtem Verhalten zugunsten von von der unmittelbaren sensorischen Erfahrung abhängigen automatisierten Reaktionsschemata und der Attribution von primärer Salienz auf die missbrauchte Droge zu Lasten anderer erreichbarer Belohnungsreize (*ebd.*, S. 1643). Diese ursprünglich nur in Anwesenheit der Droge und/oder entsprechender Cues ablaufenden Prozesse entwickeln sich zu chronischen Handlungstendenzen, die bei Rückfall/Kontrollverlust und Entzug/Craving der Entscheidungsfindung bzw. dem nahezu zwanghaften Suchtmittelkonsum zugrundeliegen, was u.a. auch mit Defiziten in inhibitorischer Kontrolle gegenüber Drogenreizen verbunden ist. Im Entzug bzw. bei dauerhafter Abstinenz kommt es aufgrund einer generellen Beeinträchtigung der Fähigkeit, nicht drogenbezogenen Reizen emotional Positives abzugewinnen, zu dysphorischen Zuständen bzw. dem Erleben von Anhedonie, was wiederum das Risiko der Auslösung von Drogensuchverhalten erhöht.



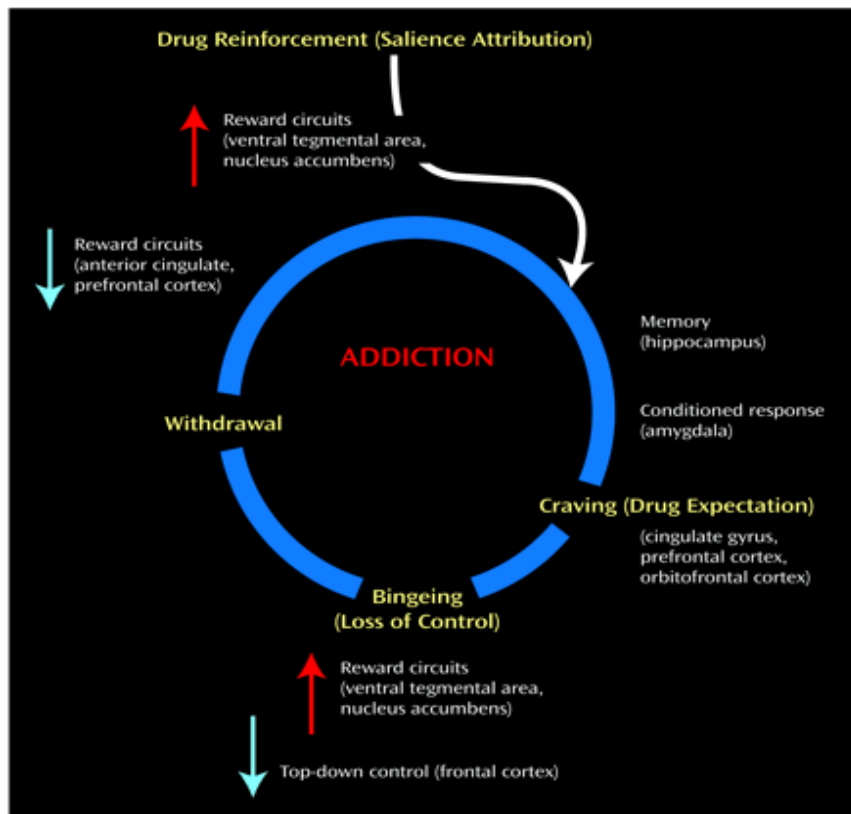


Abbildung 3.5 : Integratives Modell von Verhalten und zugrunde liegenden neuronalen Prozessen des I-RISA-Syndroms der Abhängigkeit nach Goldstein & Volkow (2002)

Hinsichtlich der Fragestellung dieser Arbeit soll an dieser Stelle noch einmal darauf hingewiesen werden, dass die beteiligten Hirnstrukturen im Rahmen der sog. ventralen Schleife im Wesentlichen emotionale und motivationale Funktionen betreffen, Veränderungen in diesen Hirnarealen also primär keine nachhaltigen Veränderungen der in dieser Arbeit zentralen (eher schizophreniespezifischen) kognitiven Domänen erwarten lassen, die im Wesentlichen Strukturen der dorsalen Schleife betreffen.

#### 3.2.1.4 Genetische Ursachen der Abhängigkeit: 'Reward deficiency syndrome'

Analog zu den Erkenntnissen zu anderen psychischen Störungen ergaben sich in der neurobiologischen Suchtforschung zunehmend Hinweise auf eine genetische (Mit-) Verursachung von Abhängigkeitserkrankungen, nachdem lange Zeit soziale und psychogenetische bzw. insgesamt den Einfluss von Umweltfaktoren in den Mittelpunkt stellende Ätiologiekonzepte dominiert hatten.

Den Ausgangspunkt der Überlegungen stellte die relativ banale Tatsache dar, dass angesichts des sehr weit verbreiteten Konsums von psychotropen Substanzen nur eine relativ kleine Zahl bzw. eine Minderheit dieser Konsumenten an einer Abhängigkeit erkrankt (Comings & Blum, 2000), was die Suche nach genetischen Variationen auslöste, die ebenso wie unterschiedliche



Umweltfaktoren als Risikofaktoren für die der Entwicklung einer Abhängigkeit wirken könnte.

Insgesamt besteht an der genetischen Mitverursachung von Abhängigkeitserkrankungen allgemein kein Zweifel. In Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien konnte zumeist ein mehr als 50%iger Einfluss der Heritiabilität auf das Risiko, sucht- bzw. alkoholkrank zu werden, festgestellt werden (*Köhnke, 2007*). Generell sind Umweltfaktoren bzw. Umwelt-Gen-Interaktionen (u.a. natürlich auch die Tatsache und das Ausmaß der Exposition) dafür mitbestimmend, ob eine Suchterkrankung manifest wird oder nicht. Untersuchungen an Risikopopulationen (meist Söhne alkoholabhängiger Männer) haben u.a. vor allem eine verminderte, familiär bedingte Responsivität auf Alkohol als Prädiktor für einen späteren Alkoholismus gefunden. Dies gilt in Hinblick auf eine abgeschwächte neuroendokrinologische (ACTH-, Prolaktin-, Kortisolsekretion, *siehe Kap. 3.2.1.3*), neurologische (Ataxie) und subjektive euphorische Reaktion wie auch und besonders die aversiven Wirkungen von Alkohol, die bei Söhnen aus Alkoholismus belasteten Familien im Sinne einer 'low sensitivity' deutlich vermindert sind (*vgl. Schuckit et al., 1999*).

Generell handelt es sich bei Suchterkrankungen um genetisch komplexe Erkrankungen, bei denen die Effekte eines einzelnen Gens nur moderat wirksam sind und das Risiko der Erkrankung bei verschiedenen Menschen wiederum vom Zusammenkommen einer Reihe von Risiko- und protektiven Genen (wie auch Umweltfaktoren) abhängt (*vgl. Rist & Schmidt, 2006*). Naheliegend war in diesem Zusammenhang, nach genetischen Variationen des dopaminergen Systems zu suchen, da dieses – wie ausgeführt – den primären Neurotransmitter des suchtrelevanten Belohnungssystems darstellt. Dementsprechend kommen alle Gene, die für die Dopamin-Synthese, den -abbau, die -rezeptoren und -transporter verantwortlich sind, als mögliche Kandidatengene in Frage, ebenfalls allerdings auch Gene bzgl. der das Dopaminsystem beeinflussenden weiteren Neurotransmitter, insbesondere Serotonin und GABA.

Im Mittelpunkt eines der wichtigsten biogenetischen Modelle steht dabei die Hypothese, dass Defekte der Gene in verschiedenen Kombinationen für die genannten Neurotransmitter in einem 'reward deficiency syndrome' (*Blum et al., 2000; Comings & Blum, 2000*) kulminieren und dass hiervon betroffene Individuen ein besonderes Risiko bzgl. des Missbrauchs bzw. einer Abhängigkeit von psychotropen Substanzen aufweisen.

In Untersuchungen und Metaanalysen zeigten sich Gene für den Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptor als besonders spezifisch bzw. als Kandidatengene (*siehe z.B. Foll, Gallo, Le Strat, Lu & Gorwood, 2009*). Zahlreiche Studien ergaben eine signifikante Assoziation des Taq I-A1-Allels des DRD 2- Gens (auch als 'reward gen' bezeichnet (*Bowirrat & Oscar-Berman, 2005*)) mit Alkoholabhängigkeit, Drogenmissbrauch und Rauchen sowie verschiedenen Persönlichkeitsmerkmalen (*ebd.*). Bei Trägern dieses Allels führt ein Mangel an dem Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptortyp zu dem genannten 'reward deficiency syndrome' bzw. einem 'hypodopaminergic trait', was die Anfälligkeit für Drogensuchverhalten bzw. für multiple Abhängigkeiten erhöht (*Blum et al., 2000*) und mit einer reduzierten Sensitivität für Belohnungen verbunden ist. In

Verbindung mit Umwelteinflüssen und Exposition hinsichtlich psychotroper, das dopaminerge Belohnungssystem beeinflussender Substanzen kommt es dieser Hypothese gemäß zu einem „breakdown of the reward cascade“ (Bowirrat & Oskar-Berman, 2005, S. 29).

Als Kandidatengen für Abhängigkeit wird ebenfalls das Dopamintransportergen DAT bzw. dessen Polymorphismus 40bp VNTR diskutiert, das vornehmlich die Wiederaufnahme des Dopamins betrifft. Ebenso wird das in der Schizophrenieforschung relativ zentrale Catecholortho-Methyltransferase-(COMT-)Gen bzw. der Val158-Polymorphismus als relevant angenommen; hierbei geht es ebenfalls um den Abbau von Dopamin bzw. funktionell um Unterschiede im Bereich der Exekutivfunktionen und damit u.a. der erwähnten inhibitorischen Kontrolle bzgl. des Suchtmittelkonsums. In genetischer Hinsicht könnte hier eine gewisse Nähe von Abhängigkeit und Schizophrenie bestehen, was im Rahmen der Modelle der entsprechenden Komorbidität durchaus diskutiert wird (siehe Kap. 4.2.2).

Entsprechend der erwähnten Beteiligung der sog. erweiterten Amygdala am Suchtgeschehen sind in genetischen Studien Beteiligungen der für das GABA-System kodierenden Gene gefunden worden. Insbesondere zeigten sich Variationen der  $\alpha_2$ -Untereinheit des GABA<sub>A</sub>-Rezeptorgens gehäuft mit Alkoholabhängigkeit assoziiert (Soyka, Preuss, Hesselbrock, Zill, Koller et al., 2006). Auch in den Untersuchungen der Forschergruppe um Schuckit zeigte sich, dass Söhne von alkoholkranken Vätern mit einer niedrigen Sensitivität für die Wirkung von Alkohol Genträger bestimmter Variationen u.a. im GABA<sub>A</sub>-Clustergen waren (Schuckit, Mazzanti, Smith, Ahmed, Radel et al., 1999). In funktionell-pharmakologischer Hinsicht ist der GABA<sub>A</sub>-Rezeptor beim Alkoholentzug bzw. ebenfalls bei der Toleranzbildung involviert (Tabakoff & Hoffman, 1996).

Bei der zitierten Untersuchung von Schuckit et al. (1999) konnte zusätzlich zum GABA<sub>A</sub>-Clustergen ein Einfluss bestimmter Varianten des Serotonintransportergens nachgewiesen werden. In einer Studie von Herman, Philbeck, Vasilopoulos & Depetrillo (2003) war die kurze Variante des Serotonin Transporter Promoter Polymorphismus (5-HTTLPR) assoziiert mit 'binge-drinking'-Verhalten und in einer Studie von Thompson, Gonzalez, Nguyen, Comings, George et al. (2000) mit Alkoholabhängigkeit. Auch die zumindest teilweise Wirkung von Serotonin-Wiederaufnahmehemmer bei alkoholkranken Patienten insbesondere auf Craving und Rückfälligkeit kann als Hinweis auf die Bedeutung dieses Serotonin bezogenen Gens gewertet werden. Da der 5-HTT-Polymorphismus ebenso einen Risikofaktor für Depression, Suizidalität, beeinträchtigte Stimmungsregulation und Impulsivität darstellt, muss unklar bleiben, wie spezifisch dieser Befund für die Abhängigkeitserkrankungen ist.

### 3.2.2 Neurobiologie des Konsums bzw. der Abhängigkeit von Cannabis

Wie in der Einleitung zum Kapitel 3.2 ausgeführt, soll an dieser Stelle auf die substanzspezifische Neurobiologie eingegangen bzw. der Frage nachgegangen werden, welche Effekte des akuten und chronischen Konsums der Substanz Cannabis auf Hirn- bzw. psychische Funktionen generell zu erwarten sind. Die speziellen substanzspezifischen Auswirkungen auf die in dieser Studie zentralen kognitiven Domänen werden in Kap. 5 erörtert.

#### 3.2.2.1 Die Substanz und ihre Pharmakokinetik

Unter den ca. 60 Cannabinoiden, die gehäuft in Drüsen an den Unterseiten der Kelch- und Tragblätter der weiblichen Hanfpflanze (*Cannabis sativa*) vorkommen (siehe Abbildung 3.6), stellt das  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) die am stärksten psychoaktive Substanz dar. Andere Cannabinoide wie das  $\Delta^8$ -Tetrahydrocannabinol, Cannabinol oder Cannabidiol (siehe Abb. 3.7) haben additive, synergistische oder auch – wie das Letztgenannte – antagonistische Wirkungen und beeinflussen so die Wirkung des  $\Delta^9$ -THC (Ashton, 2001).



Abbildung 3.6: Nahaufnahme einer Blüte der weiblichen Hanfpflanze mit den charakteristischen Harzdrüsen (Quelle:Free Software Foundation)

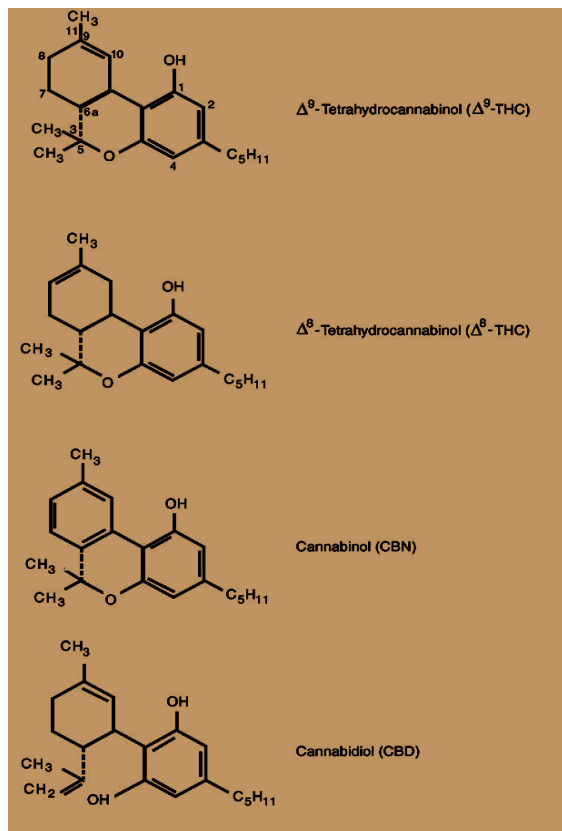


Abbildung 3.7: Chemische Struktur der wesentlichen Cannabinoide der Hanfpflanze (aus *Ashton, 2001*)

In Cannabisprodukten hängt der Wirkstoffgehalt von der Art der Kultivierung und Zubereitung ab. Im Vergleich zu der Zeit des ersten verbreiteten Cannabiskonsums in den westlichen Industrieländern in den 1960iger und 70iger Jahren hat sich aufgrund der Verwendung von Hydrokulturen, Dauerlichtquellen und speziellen Zuchtmaßnahmen der prozentuale Wirkstoffanteil in Marihuana (Blüten und Blätter) und Haschisch (gepresstes Harz der Pflanze) nahezu verdoppelt, was bedeutet, dass bei einer Konsumeinheit eines 'Joints' eine Steigerung der Menge des aufgenommenen  $\Delta^9$ -THC von ca. 10 auf bis zu 150 mg anzunehmen ist (*Ashton, 2001*). Unabhängig vom Wirkstoffgehalt werden wesentlich stärkere psychische Effekte auch durch 'Wegzüchtung' des Anteils an Cannabidiol erzielt. Spezielle Konsumformen über die sog. 'Bong' (Wasserpfeifenkonsum) oder das sog. 'Eimerrauchen' mit Inhalation stark komprimierten Cannabisdampfes (*siehe Kap. 1*) erhöhen die aufgenommene Wirkstoffmenge (pro Zeiteinheit) erheblich.

Dem höheren Wirkstoffanteil sowie den veränderten Konsummustern kommt sicher besondere Bedeutung bzgl. der in neueren epidemiologischen Studien (*siehe Kap. 4.1.2*) auch festgestellten Erhöhung der Anzahl der Patienten mit Cannabis assoziierten Psychosen zu, da zumindest ein Teil der mit Cannabiskonsum assoziierten psychotischen Syndrome als dosisabhängig anzusehen ist (*siehe Kap. 3.2.2.4 und 4.2*). Für die vorliegende Studie bedeutet dies, dass die untersuchten Fragestellungen auch in quantitativer Hinsicht als relevant anzusehen sind.

Über 50 % des THC wird beim Rauchen eines Joints durch den Rauch inhaliert (beim 'Bong'- bzw. 'Eimer'-Rauchen ein noch höherer Prozentsatz). Nahezu alles hiervon wird durch die Lungen resorbiert und gelangt über den Blutstrom innerhalb weniger Minuten ins Hirn. Erste Effekte sind innerhalb von Sekunden wahrnehmbar, der volle Effekt nach wenigen Minuten (siehe Kurve für 'Brain' in Abbildung 3.8).

Bei oralem Konsum (in Form von Haschisch-Tee oder gebackenen Haschisch-Kekschen) ist die Bioverfügbarkeit ungleich geringer, die Blutkonzentrationen erreichen nur ca. 25-30 % der Werte wie beim Rauchen von Cannabis, der Beginn der Wirkung ist deutlich verzögert (0,5 – 2 h), die Dauer und z.T. Intensität der Wirkung allerdings deutlich ausgeweitet bzw. verstärkt. Entscheidend für das zuletzt Genannte ist die im Vergleich zur Aufnahme durch die Lunge primäre Umwandlung des THC in seinen aktiven Metaboliten 11-Hydroxy-THC, der in der Wirkung dem THC ähnelt, eventuell sogar noch stärker wirkt, was u.U. eine Erklärung für die bei oralem Konsum häufiger bzw. intensiver auftretenden toxisch-psychotischen Wirkungen darstellt, worauf in Kap. 4.1.3 noch näher eingegangen wird.

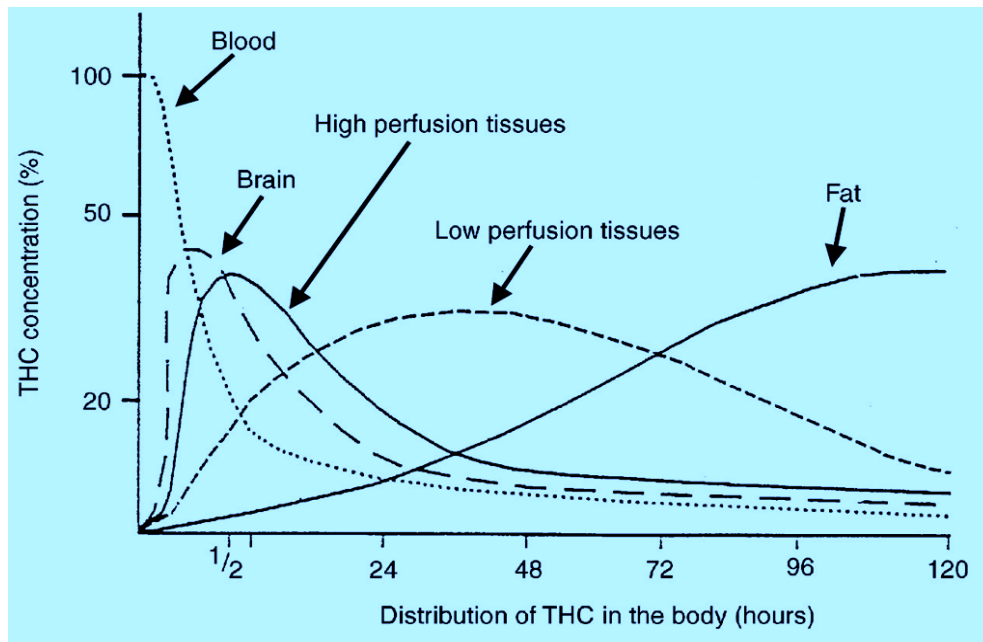


Abbildung 3.8: Verteilung von THC im Körper, Erläuterung im Text, aus Ashton ( 2001)

Im Hirn verteilt sich THC abhängig vom Blutfluss ('high vs. low perfusion tissues' in Abbildung 3.8) sehr rasch über das gesamte Hirngewebe. Aufgrund seiner extremen Lipophilie wird THC von Gewebe mit höherem Fettanteil rascher aufgenommen und abgegeben als von Gewebe mit geringerem Fettanteil. Insgesamt kumuliert THC im Fettgewebe und erreicht bei einmaligem Konsum dort etwa nach 4-5 Tagen den Höhepunkt der Konzentration. Die Halbwertszeit im Organismus beträgt 7 Tage, die vollständige Elimination einer Einzeldosis kann bis zu 30 Tagen dauern. Abgebaut wird THC über insgesamt etwa 20 aktive und nicht-aktive Metaboliten und ausgeschieden zum größten Teil über den Darm sowie in geringerem Maße die Nieren. Aufgrund der Aufnahme im Fettgewebe sowie der Existenz aktiver Metaboliten besteht ein nur geringer Zusammenhang

zwischen Plasma- oder Urin-Konzentrationen und Cannabis induzierter Intoxikation (*Ashton, 2001*).

### 3.2.2.2 Das körpereigene Cannabinoidsystem

Cannabinoiden entfalten ihre Wirkungen in Wechselwirkung mit spezifischen endogenen Cannabinoid-Rezeptoren, insbesondere dem sog. CB<sub>1</sub>-Rezeptor, entdeckt von *Devane, Dysarz, Johnson, Melvin & Howlett (1988)*. Dabei wirkt das  $\Delta^9$  – THC wie auch diverse synthetische Cannabinoide als Agonist an diesem Rezeptor. Bislang sind nur CB<sub>1</sub>-Rezeptoren als einzige im Hirn vorkommende Cannabinoid-Rezeptoren gefunden worden, ein weiterer Cannabinoid-Rezeptor - CB<sub>2</sub> - findet sich offensichtlich ausschließlich in peripherem Gewebe, vornehmlich in den Makrophagen in der Milz und den Zellen des Immunsystems (*Munro, Thomas & Abu-Shaar, 1993*). Es existieren eine Reihe von synthetischen spezifischen Antagonisten für beide, der bekannteste, Rimonabant, blockiert selektiv die CB<sub>1</sub>- Rezeptoren und wurde in Studien über die Wirkung von Cannabinoiden im ZNS vielfach eingesetzt (*Iversen, 2003*).

Bei Tieren wie bei Menschen findet sich eine hohe Dichte an CB<sub>1</sub>-Rezeptoren im zerebralen Cortex, insbesondere den frontalen Gebieten, ebenso in den Basalganglien, dem Hippocampus und dem Zerebellum. In limbischen Arealen sind diese insbesondere im Hypothalamus und dem anterioren Zingulum vertreten (*Herkenham, Lynn, Johnson, Melvin, de Costa et al., 1991*). Das relative Fehlen dieser im Hirnstamm dürfte für die geringe Toxizität von Cannabinoiden verantwortlich sein.

Als natürliche Liganden für die Cannabinoid-Rezeptoren fanden sich eine Reihe von Derivaten der Arachidonsäure, so u.a.

- das N-Arachidonylethanolamid (in Anlehnung an das Sanskrit-Wort ‚ananda‘ für Glückseligkeit **Anandamid** genannt) (*Devane, Hanus, Breuer, Pertwee, Stevenson et al., 1992*),
- das 2-Arachidonylglycerol (**2-AG**) (*Mechoulam, Ben-Shabat, Hanus, Ligumsky, Kaminski et al., 1995*) und
- der 2-Arachidonylglycerylether (**2-AGE**) (*Hanuš, Abu-Lafi, Fride, Breuer, Vogel et al., 2001*).||

Diese sog. Endocannabinoide kommen in nur geringer Konzentration im Hirn und anderen Geweben vor und werden wie andere Lipid-Mediatoren (z.B. die Prostaglandine) nur lokal nach Bedarf ('on demand') synthetisiert und ausgeschüttet, was einen erheblichen Unterschied zum exogenen THC darstellt, das in jedem Fall nach dem Konsum an verschiedenen Stellen im gesamten Gehirn wirkt (*siehe Kap. 3.2.2.1*). Zudem sind Endocannabinoide in ihrer Wirkung 4-20x weniger potent als THC (*Solowij, 1998*), auch werden diese durch das Enzym Fettsäureamid-Hydrolase (FAAH) bzw. den vorangehenden Transportermechanismen sehr viel rascher (innerhalb weniger Minuten) wieder inaktiviert (*Iversen, 2003*).



Endogene Cannabinoide fungieren als Neurotransmitter bzw. -modulatoren (*Pertwee, 2004*) im Sinne eines 'retrograde signaling'-Phänomens, d.h. diese werden als Reaktion auf eine synaptische Aktivierung von **postsynaptischen** Nervenzellen ausgeschüttet und geben Feedback an bzw. wirken über **präsynaptische** Rezeptoren. Der wesentliche Effekt dieses Mechanismus' besteht in der (präsynaptischen) Hemmung der Ausschüttung von Neurotransmittern (*siehe Abbildung 3.9*). Nachgewiesen werden konnte dies hinsichtlich Glutamat, GABA, Noradrenalin, Dopamin, 5-HT-Serotonin und Acetylcholin. Zellulär kommt es zu der Hemmung der Ausschüttung offenbar u.a. durch Veränderungen des präsynaptischen Calciumeinstroms und einer Verkürzung der Dauer präsynaptischer Aktionspotentiale.

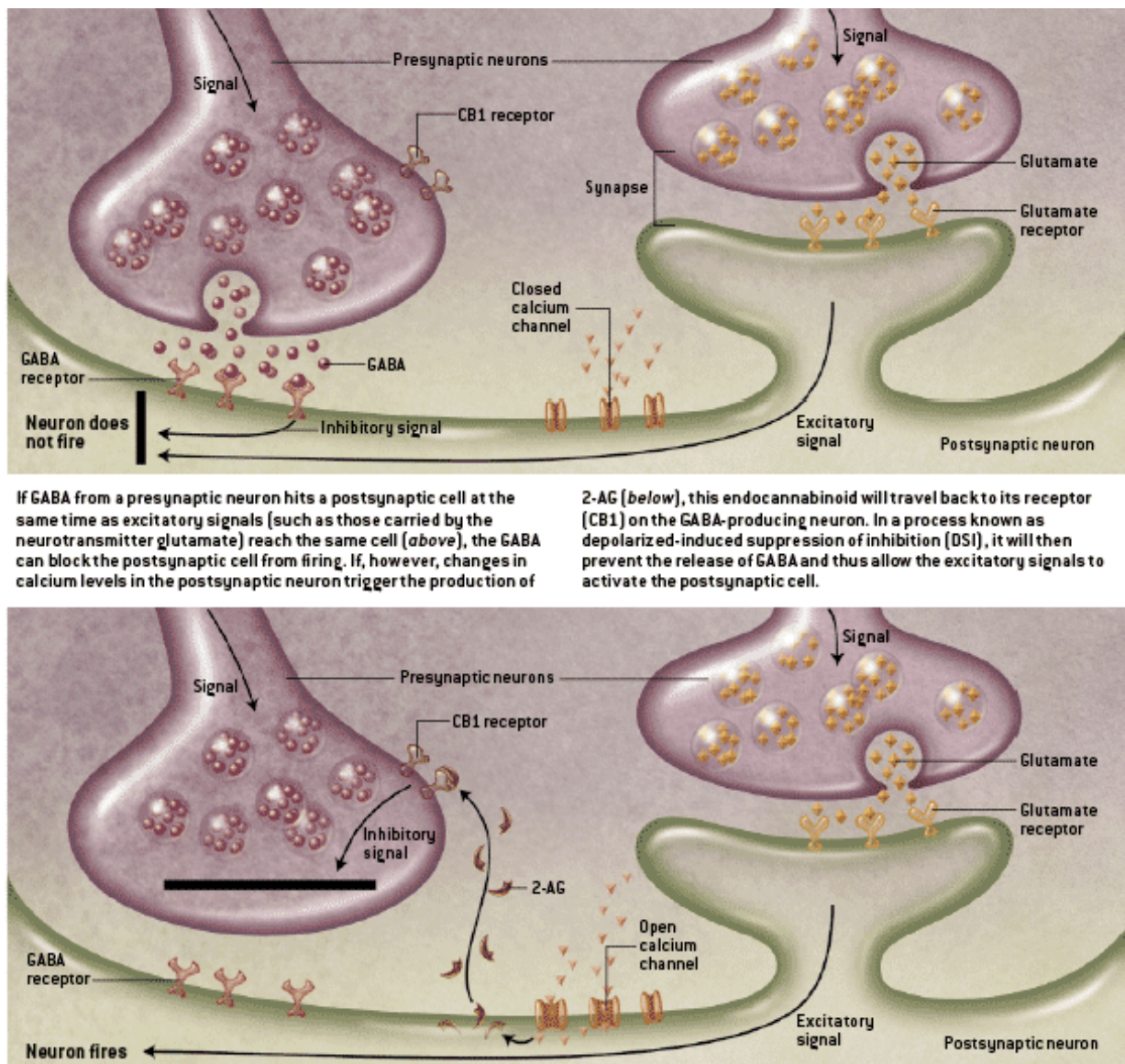


Abb. 3.9: Graphische Darstellung des 'retrograde signalling' und der 'Depolarisations induzierten Unterdrückung von Hemmung' (DSI) durch Endocannabinoide (*Erläuterung zwischen den Graphiken*) aus Alger (2002)

Abhängig vom beteiligten Transmittertypus bewirken Endocannabinoide als retrograde Signal-Moleküle an den Synapsen 'short-term-plasticity'-Prozesse. Bei **inhibitorischen** Zellen bzw. wenn GABAerge Transmission an den präsynaptischen Terminals betroffen ist, erfolgt dies in Form einer Depolarisations-induzierten Unterdrückung von Hemmung ('depolarization-induced suppression of inhibition' DSI, *siehe Abbildung 3.9*), bei **exzitatorischen** Zellen bzw. glutamaterger Transmission eine entsprechende Hemmung von Exzitation ('depolarization-induced suppression of excitation' DSE). Auch die Induktion von 'long-term-plasticity', namentlich die Prozesse der 'long-term-potentiation' (LTP) und 'long-term-depression' (LTD), scheint von der Modulation der synaptischen Transmission durch Endocannabinoide betroffen zu sein (*Rodriguez de Fonseca, Del Arco, Bermudez-Silva, Bilbao, Cippitelli et al., 2005*). So konnten beispielsweise *Marsicano, Wotjak, Azad, Bisogno, Rammes et al. (2002)* mit Hilfe von Versuchen zum Extinktionslernen mit CB<sub>1</sub>-knock-out-Mäusen bzw. mit CB<sub>1</sub>-Antagonisten zeigen, dass das endogene Cannabinoidsystem an der Extinktion aversiver Erinnerungen bzw. an LTD-Prozessen von GABA-vermittelten inhibitorischen Regelkreisen in der Amygdala entscheidend beteiligt ist.

Über eine solche Funktion des 'selektiven Vergessens' hinaus scheint das Endocannabinoidsystem über die Mechanismen der Modulation synaptischer Transmission auch an der kognitiven Flexibilität u.a. im Rahmen der Stressbewältigung beteiligt zu sein, wie die Befunde von *Hill, Patel, Carrier, Rademacher, Ormerod et al. (2005)* nahelegen. Chronischer Stress führt demnach bei Ratten nicht nur zu einer Schwächung des Extinktionslernens bei Durchführung einer Labyrinth-Aufgabe bzw. induziert entsprechend unflexibles, perseverierendes Verhalten. Ebenso führt Stress offenbar zu einer Herunterregulierung von CB<sub>1</sub>-Rezeptoren und des Endocannabinoids 2-AG im Hippocampus. Die Autoren argumentieren, dass die unter Stress auftretenden kognitiven Defizite bzw. mangelnde Flexibilität auf (stressinduzierte) Defizite des Endocannabinoidsystems zurückzuführen sind, da die Gabe von exogenem Cannabis die kognitiven bzw. Lerndefizite wieder eliminierte. Gemäß der Glucocorticoid-Kaskaden-Hypothese von *Sapolsky, Krey & McEwen (1986)*, die u.a. davon ausgeht, dass die Cortisol-Ausschüttung bei Stress zu einer Funktionsbeeinträchtigung des Hippocampus führt, könnte man allerdings auch annehmen, dass es sich hierbei eher um einen indirekten Effekt des Endocannabinoidsystems handelt. Da der Hippocampus sowohl dicht mit Mineralkortikoid- wie auch CB<sub>1</sub>-Rezeptoren besetzt ist, würde das Endocannabinoid 2-AG die Wirkung des Cortisol lediglich modulieren, der eigentliche Effekt aber vom Cortisol selbst ausgehen. Auch eine solche Annahme würde den neuroprotektiven (subjektiv stressentlastenden) Effekt von exogenem Cannabis im Sinne eines indirekten Effekts erklären können.

Diese Befunde legen insgesamt den Schluss nahe, dass Endocannabinoide an der raschen Modulation synaptischer Transmission im ZNS über die retrograde Signalgebung beteiligt sind bzw. neuronale Regelkreise kontrollieren, die u.a. das Gedächtnis, die Aufmerksamkeit und Exekutivfunktionen sowie die motorische Koordination betreffen. Dies erfolgt offensichtlich lokal sehr begrenzt (40µm im Umkreis) und der hemmende Effekt auf die Neurotransmitterausschüttung erfolgt nur für Zehntelsekunden (*Iversen, 2003*). Auch dies stellt einen wesentlichen Unterschied zum exogen aufgenommenen THC dar, worauf in den folgenden



beiden Abschnitten sowie bei der Erörterung der Wirkung von Cannabis auf die in dieser Arbeit zentralen kognitiven Domänen noch weiter eingegangen wird (*siehe Kap. 5.1.3*).

### **3.2.2.3 Effekte des akuten Cannabiskonsums auf ZNS-Funktionen**

Die Wirkung von THC auf psychische Funktionen bei Menschen scheint im Vergleich mit anderen psychotropen Substanzen ausgesprochen variabel zu sein (*Iversen, 2003*), insbesondere bei naiven bzw. unerfahrenen Nutzern sowie im niedrigen Dosisbereich. Zudem wird im Allgemeinen davon ausgegangen, dass die psychische Verfassung vor dem Konsum, Umgebungsvariablen und subjektive Erwartungen erheblichen Einfluss auf das Erleben der Wirkung haben. Einige psychische Veränderungen als Folge der Intoxikation können dennoch als typisch angesehen werden, auch wenn die substanzspezifischen neurobiologischen Grundlagen nur zum Teil bekannt sind.

So wird dem Konsum in niedrigen bis mittleren Dosierungen (wenn nicht auch aversive Effekte auftreten oder gar dominieren, s.u.) häufig subjektiv ein 'High'-Gefühl bzw. eine entsprechende milde Euphorisierung zugeordnet, dem vom körperlichen Erleben her möglicherweise das Erleben eines 'Kribbelns' im Körper und Kopf begleitet von Schwindel und Benommenheit zugrunde liegt (*Iversen, 2003*). Hinzu kommt zumeist ein Gefühl der Entspannung, des Losgelöstseins von Stress und der Axiolyse. Diese affektiven wie auch andere Wirkungen z.B. bzgl. der Motorik und Wahrnehmung (s.u.) werden spezifisch über den CB<sub>1</sub>-Rezeptor vermittelt, wie Studien mit dem CB<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten Rimonabant zeigen (*Huestis, Gorelick, Heishman, Preston, Nelson et al., 2001*).

Inzwischen ist unstrittig, dass der Veränderung der emotionalen Gestimmtheit in Bezug auf das Belohnungssystem ähnliche Mechanismen zugrunde liegen wie bei anderen psychotropen Substanzen (*siehe Kap. 3.2.1.1*). So konnten *Tanda, Pontieri & DiChiara (1997)* nachweisen, dass Cannabiskonsum den Dopamin-Ausstoß im Nucleus accumbens erhöht und dies über eine erhöhte Aktivität dopaminerger Neurone im ventralen Tegmentum erfolgt. Dem liegt wiederum eine durch THC verursachte Erhöhung der Synthese von Dopamin wie auch eine Hemmung des Dopamintransporters bzw. der Dopamin-Wiederaufnahme zugrunde (*D'Souza et al., 2004*). Entsprechend der erhöhten Dopaminausschüttung im Nucleus accumbens lösen Cannabisgaben in Tierversuchen Verhaltensmuster wie Selbstadministration und Drogensuchverhalten aus, die auch bei Gabe von anderen Drogen auftreten (*Gardner, 2005*).

Überraschenderweise erwiesen sich allerdings Cannabinoide als nicht in der Lage, den Dopaminausstoß in Nucleus-accumbens-Gewebe in vitro direkt zu erhöhen (*Szabo, Müller & Koch, 1999*); auch sind CB<sub>1</sub>-Rezeptoren gar nicht bis sehr selten im Nucleus accumbens und ventralen Tegmentum zu finden, wohingegen sich eine sehr hohe Dichte dieser Rezeptoren u.a. in der Amygdala und dem präfrontalen Kortex feststellen ließ. Dies legt den Schluß nahe, dass es durch Cannabinoide eher indirekt zu einer Beeinflussung des Belohnungssystems kommt und zwar vermutlich - analog zu den Wirkungen der Endocannabinoiden (siehe vorheriges Kapitel) - über Veränderungen bzw. Hemmung der GABAergen synaptischen

Transmission in der Amygdala. Die dadurch verminderte inhibitorische Kontrolle der von dort ausgehenden Projektionen zum Nucleus accumbens führt so indirekt zu einer Erhöhung des Dopaminausstoßes (*Katona, Rancz, Acsady, Ledent, Mackie et al., 2001*). *Tanda et al. (1997)* konnten zudem durch Studien an Ratten mit Einsatz des Opioidantagonisten Naloxon nachweisen, dass  $\Delta^9$  – THC über den  $\mu_1$ -Opioid-Rezeptor - also indirekt - zu der erwähnten Erhöhung der Dopaminausschüttung im ventralen Tegmentum führt.

Für die Fragestellung der Gesamtstudie ist der Befund, dass der Effekt von THC-Konsum im Vergleich zu anderen psychotropen Substanzen zu analogen Auswirkungen auf das Belohnungssystem führt - was im Übrigen lange umstritten war -, von besonderem Belang, da die entsprechenden neuroadaptiven Veränderungen, die generell bei Suchstörungen gefunden wurden und die die Grundlage der ausgewählten einschlägigen neuropsychologischen Instrumente in der Studie darstellen, auch bei **Cannabis**abhängigkeit zu erwarten sind.

Bemerkenswert - und für diese Studie besonders relevant - ist der Befund, dass die wiederholte Gabe von THC im Tiermodell außerhalb akuter Intoxikation zu einer selektiven reduzierten dopaminergen Transmission im medialen präfrontalen Kortex führte, während der Dopamin-Metabolismus in striatalen Regionen unverändert blieb. Die Veränderungen hielten bis zu 2 Wochen nach Absetzen des Cannabis an (*Jentsch, Verrico, Le & Roth, 1998; Verrico, Jentsch & Roth, 2003*). Angesichts der Rolle und Bedeutung der dopaminergen Transmission für frontale kortikale kognitive Funktionen scheinen die gefundenen Beeinträchtigungen die neurobiologische Grundlage für Defizite von Cannabiskonsumern in diversen kognitiven Domänen darzustellen. Dies gilt insbesondere für die in dieser Arbeit bedeutsamen Funktionen Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen und Arbeitsgedächtnis, bei denen sowohl die dopaminerge Transmission wie frontale Hirnregionen bekanntermaßen von zentraler Bedeutung sind (*siehe Kap. 5*). Interessant ist zudem, dass eine differentielle Veränderung der dopaminergen Transmission im mesolimbischen und präfrontalen kortikalen Bereich sowohl nach längerem Cannabiskonsum außerhalb der akuten Intoxikation wie auch bei der Schizophrenie im Sinne der 'Hypofrontalität' (*siehe Kap. 2.2.2*) vorzuliegen scheint und von daher durchaus ähnliche kognitive Veränderungen zumindest im zeitlichen Umfeld der (Cannabis-)Intoxikation bei Cannabiskonsumern und Schizophrenen zu erwarten sind. Im Einzelnen wird hierauf im Kap. 5 eingegangen.

Vermutlich in höherem Maße als bei anderen psychotropen Substanzen kommt es beim Cannabiskonsum in der Intoxikationsphase zu z.T. ausgeprägten aversiven psychischen Effekten. Als häufigste unerwünschte Wirkung im affektiven Bereich kann die akute Panikreaktion gelten, die insbesondere bei unerfahrenen Konsumenten und/oder in höheren Dosierungen auftritt (*Leweke, 2004*). Als neurobiologische Grundlage hierfür können wiederum die durch die Aktivierung der CB<sub>1</sub>-Rezeptoren ausgelösten Veränderungen der synaptischen Transmission analog zur Wirkung der Endocannabinoide angeführt werden. Die Hemmung der GABAergen Aktivität in der Amygdala bzw. den limbischen Regelkreisen führt zu erhöhtem Erleben von Angst bzw. gesteigerter Wahrscheinlichkeit der Fehlinterpretation an sich neutraler Reize (*Katona et al., 2001*). Letzteres gilt auch für die affektive Reaktion auf die kardiovaskuläre Wirkung des Cannabis, speziell Herzschlagrate

und Blutdruck, die zu Beginn der Cannabisintoxikation gesteigert bzw. erhöht sind. Der Befund, dass aversive affektive bzw. Angstreaktionen in der Regel zu Beginn der Intoxikation auftreten und im subjektiven Erleben von positiven emotionalen Effekten abgelöst und überlagert werden, kann mit dem unterschiedlichen Tempo und der unterschiedlichen Stärke der Reduktion der synaptischen Transmission je nach beteiligtem Transmitter erklärt werden. *Azad, Eder, Marsicano, Lutz, Zieglängsberger et al. (2003)* zufolge kommt es zu einer rascheren Reduktion der GABAergen synaptischen Transmission in der Amygdala im Vergleich zur Reduktion der glutamatergen Transmission, die später einsetzt aber wesentlich stärker ausgeprägt ist und u.a. zu einer Verminderung motorischer Aktivität führt (*Sanudo-Pena, Tsou & Walker, 1999*). Von daher ist erst im Verlauf von einer dominierenden entspannenden/sedierenden Wirkung von Cannabis auszugehen.

Neben dem affektiven Bereich hat der akute Cannabiskonsum auch auf weitere Funktionen des ZNS spezifischen Einfluss. So verwundert es angesichts des verbreiteten Vorkommens von CB<sub>1</sub>-Rezeptoren in den Basalganglien und dem Zerebellum nicht, dass auch psychomotorische Funktionen betroffen sind. In Tiermodellen findet sich bei niedrigeren Dosen eine Mischung aus unterdrückenden und stimulierenden Effekten, in höheren Dosen durchweg eine motorische Depression. Typisch ist der sog. 'Popcorn-Effekt' bei Mäusen: Eine Gruppe von Mäusen befindet sich (durch THC) in einem sedierten Zustand bis ein Stimulus eine der Mäuse zu einem Sprung veranlasst (Hyperreflexie). Diese Maus fällt auf eine andere, die dann ihrerseits hochspringt. Dies setzt sich fort, bis alle Mäuse wieder sediert sind und später eine erneute Phase hyperreflexiven Springens einsetzt. Auch bei anderen Tieren wird eine Kombination aus Sedierung/Katalepsie und Hyperreflexie als Reaktion auf THC-Gaben beschrieben (*Grotenhermen, 2004*). Beim Menschen führt die auf die Verringerung des Glutamat-Ausstoßes vor allem im Bereich der Substantia nigra zurückgehende Verminderung der motorischen Aktivität im subjektiven Erleben häufig zu einem Gefühl der Entspannung (oft als 'wohlige Mattigkeit' empfunden), das zusammen mit der affektiven Reaktion eine der wesentlichen subjektiven Konsummotivationen darstellen dürfte.

Wesentlich sind weiterhin die Auswirkungen akuten Cannabiskonsums auf die Wahrnehmung; bei einem Teil der Konsumenten stellen entsprechende Phänomene ebenfalls erwünschte Wirkungen dar, es wird von Intensivierungen der Wahrnehmung von Farben, Musik, taktilen Reizen etc. berichtet (*Leweke, 2004*), teilweise auch von Phänomenen der Synästhesie z.B. mit dem auditiven Erleben von visuellen Reizen. Laborstudien konnten Veränderungen der visuellen oder auditiven Wahrnehmung zumeist nicht objektivieren (*Iversen, 2003*). Als gesichert gelten dafür Veränderungen der Zeitwahrnehmung bzw. des -erlebens mit einer Überschätzung der tatsächlich abgelaufenen Zeit; in einer Studie von *Mathew, Wilson, Turkington & Coleman (1998)* konnte eine positive Korrelation zwischen der Veränderung des Zeitsinns und dem zerebellären Blutfluss (gemessen durch PET und MRI) festgestellt werden. Dem Zerebellum wird eine wichtige Funktion im System der 'inneren Uhr' beigemessen. Das Phänomen der Überschätzung der abgelaufenen Zeit unter Cannabis konnte im Rahmen eines Lernexperiments mit Futter-Belohnung auch bei Ratten (!) nachgewiesen werden (*Han & Robinson, 2001*).

In Studien mit bildgebenden Verfahren konnte bei einer Intoxikation zumeist eine Zunahme des zerebralen Blutflusses bzw. eine globale Aktivierung vor allem in frontalen Regionen und dem Zerebellum festgestellt werden, die deutlich mit dem subjektiven Gefühl der Intoxikation korrelierte (*Quickfall & Crockford, 2006*).

Die Auswirkungen des akuten Cannabiskonsums auf Aufmerksamkeit, Gedächtnis und exekutive Funktionen und deren neurobiologische Grundlagen werden in den Kapiteln zu den in dieser Arbeit zentralen kognitiven Domänen beschrieben. Weitergehende aversive Effekte des Cannabiskonsums insbesondere die halluzinogenen und damit psychose'nahen' Wirkungen von Cannabiskonsum werden im Abschnitt 'Komorbidität Cannabis und Psychose' - speziell in den Kap. 4.1.1 und 4.1.3 - näher erläutert.

#### **3.2.2.4 Abhängigkeitsbildung und andere Effekte des wiederholten bzw. chronischen Cannabiskonsums**

Die lange umstrittene Frage, ob auch Cannabisprodukte die Gefahr der körperlichen Abhängigkeit bieten, ist inzwischen nicht nur klinisch-empirisch (*siehe Kap. 3.1*) geklärt, sondern auch durch einen Nachweis der neurobiologisch beschreibbaren Komponenten von Abhängigkeit eindeutig positiv beantwortet.

So wurden für die Wirkung von THC **Toleranzeffekte** sowohl in Zellkulturen wie auch für viele verhaltensbezogene und biologische Effekte bei Menschen und Tieren nachgewiesen, so u.a. für die Auswirkungen von Cannabis auf die Schmerzempfindung, die motorischen Effekte einschl. Katalepsie und Ataxie, die Auswirkungen auf Körpergewicht und -temperatur, kardiovaskuläre und antikonvulsive Wirkungen sowie die Ausschüttung von Kortikoiden (*Maldonado & Rodriguez de Fonseca, 2002; Swift & Hall, 2004*), d.h. in den genannten Bereichen kommt es bei wiederholten Gaben mit gleichbleibender Dosis zu geringer ausgeprägten Effekten. Als zugrunde liegender Prozess wird ähnlich anderen psychotropen Substanzen u.a. eine Rezeptor-Herunterregulierung angenommen mit der Folge einer verminderten Anzahl von Cannabisrezeptoren und damit verminderter Rezeptor-Ligand-Interaktion (*Solowij, 1998; Adams & Martin, 1996*). Dies bzw. ebenso eine verminderte Rezeptorbindung konnte bei Ratten nach chronischer THC-Administration nachgewiesen werden (*Oviedo, Glowa & Herkenham, 1993; Rodriguez De Fonseca, Gorrit, Fernandez-Ruiz, Palomo & Ramos, 1994*). Auch die Rezeptorfunktion scheint nach chronischer Cannabisadministration verändert zu sein, wie Studien von *Sim, Hampson, Deadwyler & Childers (1996)* zu Veränderungen bzw. zur Erschwerung der Signaltransduktion bzw. Entkopplung des Cannabinoid-Rezeptors vom G-Protein, das für die weitere Signalkaskade entscheidend ist, zeigen.

Mit dem CB<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten Rimonabant konnte bei mit THC behandelten Ratten selbst bei niedrigen Dosierungen und kurzer Dauer der Applikation ein mit dem Heroin-Entzug vergleichbares **Entzugssyndrom** ausgelöst werden, was als neurobiologischer Nachweis der physischen Abhängigkeit gelten kann (*Aceto, Scates, Lowe & Martin, 1996*;

*Iversen, 2003*). Während eines solchermaßen ausgelösten Entzugssyndroms kam es zudem zu einer Aktivierung bzw. erhöhten Ausschüttung des Stresshormons 'corticotropin-releasing factor', wie es typisch für den Entzug auch von anderen psychotropen Substanzen ist (*Rodriguez de Fonseca, Carrera, Navarro, Koob & Weiss, 1997*). Schließlich gelang *Diana, Melis, Muntoni & Gessa* (1998) der Nachweis, dass es im Cannabinoid-Entzug zu einer reduzierten Feuerrate dopaminerger Neurone im ventralen Tegmentum von Rattengehirnen kommt.

Insgesamt gilt der Nachweis als erbracht, dass chronische Cannabinoid-Administration zu denselben neuroadaptiven Veränderungen im Gehirn führt wie andere psychotrope Substanzen. Dies ist für die durchgeführte Studie bzw. diese Arbeit von besonderem Belang, als somit der Einsatz der auf Abhängigkeit generell zentrierten neuropsychologischen Instrumente auch bei Cannabisabhängigkeit gerechtfertigt ist.

Die Studienlage in Bezug auf mögliche **neurotoxische Effekte** eines längerfristigen und vor allem hochfrequenten Cannabiskonsums kann als uneinheitlich bezeichnet werden. Zwar existieren eine ganze Reihe von Hinweisen dafür, dass sich ein solcher Konsum beeinträchtigend auf die Funktion diverser Hirnareale - insbesondere auf die mit einem hohen Anteil an Cannabinoid-Rezeptoren – auswirkt (*siehe Kap. 3.2.2.2 und die Kapitel zu den Auswirkungen von Cannabiskonsum auf die in dieser Arbeit zentralen kognitiven Domänen*). Dennoch sind keine Studien bekannt, die bei anschließender Cannabisabstinenz bleibende Schäden, d.h. strukturelle Schädigungen nachweisen konnten (*Quickfall & Crockford, 2006; Bolla, Brown, Eldreth, Tate & Cadet, 2002; Solowij, 1998; Iversen, 2003*). Auch große **neuropsychologische** Studien, auf die im Einzelnen in Kap. 5 eingegangen wird, erbrachten letztlich kaum Hinweise auf bleibende Beeinträchtigungen in neuropsychologischen Untersuchungsverfahren bzw. erwiesen sich kognitive Defizite auch bei schwer und chronisch Cannabisabhängigen - klinisch-psychopathologisch gelegentlich als Teilsymptomatik eines "amotivationalen Syndroms" eingeordnet - als im Wesentlichen reversibel (*Bolla et al., 2002; Pope, Gruber, Hudson, Huestis & Yurgelun-Todd, 2001*)

Auch Studien an Tiermodellen erbrachten uneinheitliche Ergebnisse, ältere Studien wiesen z.T. Schäden, z.T. Erhöhung der Zelldichte z.B. im Hippocampusbereich von Ratten nach lang andauernder Cannabisexposition nach. In einer wegweisenden Studie von *Chan, Sills, Braun, Hasemann & Bucher* (1996) erhielten Mäuse bis zu 250 mg THC pro kg Körpergewicht pro Tag 5 Tage in der Woche, histopathologische Veränderungen im Gehirn dieser Tiere konnten aber nicht nachgewiesen werden. Auch in-vitro-Studien erbrachten uneinheitliche Ergebnisse, die von Hinweisen auf durch Cannabinoide verursachte Apoptose bis hin zu neuroprotektiven Wirkungen reichen (*Iversen, 2003*).

In **bildgebenden Studien** konnten ebenfalls keine strukturellen Abweichungen von Gehirnarealen von chronischen Cannabiskonsumern nachgewiesen werden (*siehe z.B. Block, O'Leary, Erhardt, Augustinack, Ghoneim et al., 2000; Quickfall & Crockford, 2006*). Funktionale Neuroimaging-Studien erbrachten konsistent Hinweise auf herabgesetzte Aktivität im Bereich der Frontallappen bei aktuell abstinenten chronischen

Cannabiskonsumanten im Vergleich zu Gesunden; im Intoxikationszustand zeigten chronische Konsumenten einen Anstieg der Aktivität im orbitofrontalen Kortex und den Basalganglien, während Gelegenheitskonsumenten (und Gesunde) eine Herabsetzung der Aktivität in diesen Arealen aufwiesen. Dies kann als Hinweis darauf gewertet werden, dass chronische Cannabiskonsumanten offensichtlich dieselben Veränderungen in diesen Hirnarealen wie Probanden mit Missbrauch anderer psychotroper Substanzen aufweisen und sich damit Ähnlichkeiten z.B. bzgl. der Defizite bei der Inhibitionskontrolle und der Neigung zu zwanghaftem Konsum ergeben (Volkow, Gillespie, Mullani, Tancredi, Grant et al., 1996; siehe Kap. 3.2.1.3). Dies unterstreicht erneut die Relevanz der in der Gesamt-Studie gewählten (abhängigkeitsspezifischen) neuropsychologischen Instrumente.

### 3.3 Neuropsychologische Befunde und Theorien

Während Sucht aus einer **neurobiologischen** Perspektive im Wesentlichen als Folge drogeninduzierter neuroadaptiver Veränderungen angesehen wird (vgl. Nestler & Aghajanian (1997), siehe Kap. 3.2.1), ist es das Ziel **neuropsychologischer** Forschung und Ansätze zu klären, welche Veränderungen psychischer Funktionen sich als Konsequenz der Modifikationen auf biologischer Seite bei Suchtkranken feststellen lassen und wie diese Veränderungen Abhängigkeit verursachen. Bzgl. des Letzteren sind eine Reihe von neuropsychologischen Theorien und Modellvorstellungen entwickelt worden, von denen einige aktuelle in Kap. 3.3.2 kursorisch dargestellt werden sollen.

Zuvor soll beispielhaft auf einige neuropsychologische Befunde zu Veränderungen psychischer Funktionen eingegangen werden, die mit einer Abhängigkeitserkrankung an sich verbunden sind und sich den erwähnten neuroadaptiven Veränderungen zuordnen lassen. Im Hinblick auf die Fragestellung dieser Arbeit wird dabei das Augenmerk auf die Funktionen Aufmerksamkeit, (Arbeits-)Gedächtnis und Exekutivfunktionen gelegt.

Die für die Arbeit zentralen **substanzspezifischen**, auf Cannabis bezogenen neuropsychologischen Befunde werden - bis auf vereinzelte Anmerkungen im vorherigen und dem folgenden Abschnitt - gesammelt im Kapitel 5 dargestellt, das sich u.a. generell den Auswirkungen des Cannabiskonsum auf die genannten kognitiven Domänen widmet.

#### 3.3.1 Neuropsychologische Defizite und Veränderungen bei Abhängigkeit

Dem in Kap. 3.2.1.1 erläuterten neuroadaptiven Prozess der Sensitivierung als Folge der erhöhten Dopamintransmission im Nucleus accumbens und im Striatum lassen sich von neuropsychologischer Seite beispielsweise Veränderungen der Aufmerksamkeitsfunktionen zuordnen. Dabei scheinen sich diese Veränderungen im Wesentlichen auf sog.

Aufmerksamkeitsbias im Sinne einer Verzerrung der selektiven Aufmerksamkeit zu beziehen, wie Studien unter Verwendung des sog. Emotional-Stroop-Test mit konsumbezogenen statt Farbwörtern zeigen (McCusker, 2001). Abhängige Probanden benötigen bei konsumbezogenen Wörtern länger bis zur Farbantwort als Kontrollprobanden, da die unwillkürliche Aufmerksamkeitszuwendung zu den konsumrelevanten Reizen offenbar Verarbeitungskapazität bindet. Cox, Hogan, Kristian & Race (2002) und Waters, Shiffman, Sayette, Paty, Gwaltney et al. (2003) konnten einen Zusammenhang zwischen einem Maß für die genannte Antwortverzögerung und Rückfälligkeit, z.T. auch in Verbindung mit einem Maß für Craving herstellen. In sog. ‚Dot-probe-Versuchen‘ zeigten sich Reaktionszeitbeschleunigungen bei Suchtkranken, wenn auf ein Signal reagiert werden sollte, das auf ein Bild mit einem konsumrelevanten Reiz folgt im Vergleich zu einem Bild mit einem neutralen Reiz (Franken, 2003), was mit einer unwillkürlichen Aufmerksamkeitszuwendung für drogenbezogene Reize bzw. einer entsprechenden Aufmerksamkeitsverzerrung erklärt werden kann.

Die bevorzugte Verarbeitung von konsumrelevanten Reizen kann zum einen süchtiges Verhalten aufrechterhalten, indem die relevanten Reize leichter und häufiger wahrgenommen werden und deren Wirkung als konditionierte appetetive Reize Craving, Drogensuchverhalten und –konsum aktiviert. Zum anderen führt eine automatische Ausrichtung von Aufmerksamkeit auf einen substanzbezogenen Reiz nach dessen Entdeckung zu einer exklusiven Fokussierung auf diesen zu Lasten anderer Reize und ermöglicht gleichzeitig, dass kognitive Repräsentationen der Reizwirkung (Wirkungserwartungen, Gedächtnisverzerrungen, s.u.) wirksam werden können und das Drogenverlangen steigern. Nicht zuletzt behindert die automatische Fokussierung auf konsumrelevante Reize die Verarbeitung von Reizen, die mit dem Drogensuchverhalten bzw. dem –konsum inkompatibel sind (z.B. Sättigungsreize bzgl. der Substanz) (Schmidt & Rist, 2006).

Die hier nur angedeuteten Veränderungen der Aufmerksamkeitsfunktionen beziehen sich auf die selektive Aufmerksamkeit bzw. auf qualitative, im Gegensatz zu den Befunden zur Schizophrenie nicht aber primär quantitative Veränderungen der Aufmerksamkeit. Von daher sind hinsichtlich des in dieser Studie eingesetzten Instruments zur Überprüfung der Aufmerksamkeitsfunktion bei der Gruppe der Cannabisabhängigen zumindest aufgrund der Tatsache der Abhängigkeit an sich keine wesentlichen Defizite oder Einschränkungen der Leistungsfähigkeit zu erwarten. Deshalb scheint die Domäne der Aufmerksamkeit bzw. das eingesetzte Instrument für die angestrebte Differenzierung der Gruppe der Schizophrenen und Cannabisabhängigen geeignet.

Gleiches gilt für den Bereich der Gedächtnisfunktionen. In neuropsychologischer Hinsicht sind hier jenseits substanzspezifischer Wirkungen (bzgl. Cannabis siehe Kap. 3.3.2) Befunde zu sog. impliziten Gedächtnisverzerrungen relevant, gemessen z.B. anhand des sog. „Priming-Effekts“, d.h. der bevorzugten Wahl von substanz- oder substanzwirkungsbezogenen Wörtern bei in einer Studie Suchtkranken vorgegebenen neutralen Wortstämmen, die auf verschiedene Weise zu sinnvollen Wörtern ergänzt werden sollten (McCusker, 2001). Auch beim freien Abruf von Assoziationen zu nicht substanzbezogenen Situations- und Zustandsbeschrei-

bungen wurden von Konsumenten bevorzugt alkohol- bzw. cannabisbezogene Wörter genannt.

Maße für solche impliziten Gedächtnisbiases erwiesen sich in Studien auch im Vergleich zu bewussten Wirkungserwartungen als sehr gute Prädiktoren für späteren Substanzkonsum (*Stacy, 1997*), d.h. implizite, nicht dem willentlichen Abruf zugängliche und im Verlauf der Abhängigkeit verzerrte Gedächtnisinhalte wirken nachweislich auf das Drogensuch- bzw. -konsumverhalten (*Schmidt & Rist, 2006*). D.h. Gedächtnisfunktionen sind auf drogenspezifische Cues hin qualitativ verändert, aber nicht insgesamt beeinträchtigt. Insbesondere sind generelle Beeinträchtigungen des Arbeitsgedächtnisses bzw. der Leistungen in der in dieser Studie verwendeten N-Back-Task nicht zu erwarten.

Bei den Exekutivfunktionen stellen sich die Befunde komplizierter, in der Bewertung bzgl. der Ausrichtung der verwendeten neuropsychologischen Instrumente dennoch ähnlich dar. Im Fokus der suchtbefugten neuropsychologischen Forschung stehen dabei Studien bzgl. des Entscheidungsverhaltens.

Als zentrales Untersuchungsparadigma werden ‚Gambling tasks‘, u.a. die „Iowa Gambling Task“ (IGT) (*Bechara, Damasio, Damasio & Anderson, 1994*) verwendet, in welcher in Form eines computergestützten Kartenspiels die Fähigkeit erfasst wird, durch Belohnung und Bestrafung zu lernen und somit langfristig günstige Entscheidungen zu treffen. Die Probanden können dabei zwischen unterschiedlichen Kartenstapeln frei wählen, die sich bezüglich kurz- und längerfristiger Gewinn- und Verlustmöglichkeiten systematisch unterscheiden.

Verschiedene Studien konnten zeigen, dass das diesbezügliche Entscheidungsverhalten von Substanzabhängigen defizitär ist, diese unterschieden sich signifikant von gesunden Probanden bzw. zeigten ein mit Probanden mit Läsionen des ventromedialen präfrontalen Kortex (VMPFC) vergleichbares defizitäres Entscheidungsverhalten (*Bechara & Damasio, 2002*). Im Wesentlichen zogen Abhängige im Vergleich zu Gesunden Karten von längerfristig ungünstigeren Kartenstapeln mit höherem unmittelbarem Gewinn, während Gesunde ebenso wie Probanden mit anderen psychischen Störungen wie z.B. auch Schizophrene im Laufe des Tests lernen, die unvorteilhaften Kartenstapel zu vermeiden und die günstigen Stapel zu bevorzugen (*ebd.; Bechara, Damasio, Tranel & Damasio, 1997; Evans, Bowman & Turnbull, 2005*). Ein ähnliches ungünstiges Entscheidungsverhalten konnte auch bei chronischen Cannabisabhängigen nachgewiesen werden (*Whitlow, Liguori, Livengood, Hart, Mussat-Whitlow et al., 2004*), und zwar auch nach 25 Tagen Abstinenz (*Bolla, Eldreth, Matochik & Cadet, 2005*).

In der Studie von *Rogers, Everitt, Baldacchino, Blackshaw, Swainson et al. (1999)* fanden sich keine Hinweise, dass bei Abhängigen auch Störungen der neuropsychologischen Funktionen vorliegen, an denen eher der dorsolaterale und -mediale präfrontale Kortex beteiligt sind. Dies scheint für eine offenbar relativ ausschließliche neuroadaptive Veränderung der sog. ventralen Schleife (*siehe Kap. 1*) und damit nur des diesbezüglich einschlägigen Teils der Exekutivfunktionen zu sprechen.



Von daher geht der Verfasser davon aus, dass allein aufgrund von Abhängigkeitsstörungen neuroadaptive Veränderungen der Exekutivfunktionen, die den in dieser Arbeit verwendeten neuropsychologischen Instrumenten 'Stroop-Tests' sowie 'Wisconsin-Card-Sorting-Test' zugrunde liegen, als nicht sehr wahrscheinlich angesehen werden können.

### **3.3.2 Neuropsychologische Modelle und Theorien von Abhängigkeit**

#### ***3.3.2.1 Opponent-Process-Theorie und Nachfolgetheorien***

Wie in Kap. 3.2.1.3 schon erwähnt, ist das Opponenten-Prozess-Modell von *Solomon & Corbit (1974)* trotz seines Alters Grundlage auch aktueller Theorien von Abhängigkeit.

Das Modell basiert in seinen Annahmen auf drei Phänomenen, die bei der Abhängigkeitsentwicklung eine entscheidende Rolle spielen (vgl. *Ferstl, 2005*):

1. Bei ersten Substanzeinnahmen erfolgt ein hedonistischer bzw. positiver Primäraffekt (Prozess A)
2. Eine wiederholte Substanzeinnahme führt zu einer emotionalen Toleranz mit der Folge der Dosissteigerung zur Erreichung des ursprünglichen Affekts
3. Bei Entzug bzw. Nachlassen der Drogenwirkung entsteht aufgrund dieser Toleranzbildung ein affektives Entzugsphänomen bzw. eine negativ hedonistische Komponente der Drogeneinnahme (als Opponent) verstanden als kompensatorische Reaktion bzw. Nacheffekt (Prozess B)

Im Verlauf des Substanzmissbrauchs bzw. in der Abhängigkeitsphase kommt es *Solomon & Corbit (1974)* zufolge zu einer Verstärkung und zeitlichen Ausweitung des B-Prozesses, bei längerer Abstinenz postuliert die Theorie einen Rückgang des B-Prozesses, gleichbedeutend mit dem Ende von Abhängigkeit. Abbildung 3.10 gibt einen graphischen Überblick über das Opponenten-Prozess-Modell.

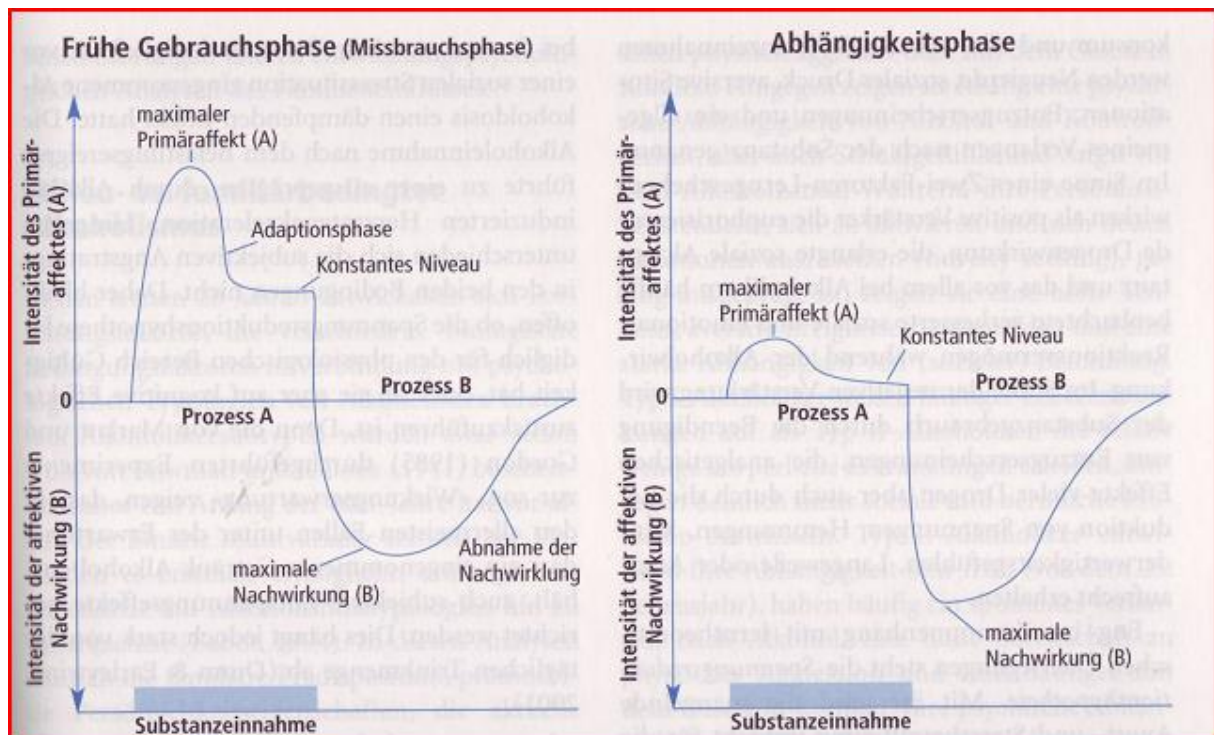


Abbildung 3.10: Opponenten-Prozess-Modell nach Solomon & Corbit (1974) aus Ferstl (2005) (Erläuterung im Text)

Solomon & Corbit (1974) stellen die Veränderung der an der Abhängigkeitsentwicklung beteiligten Faktoren in den Mittelpunkt ihres Modells und können sowohl für den A- wie für den B-Prozess auf plausible Entsprechungen im subjektiven Erleben von Abhängigen wie auch im Bereich der neuronalen Abläufe verweisen. Der B-Prozess erscheint dabei anfänglich lediglich als mildes Abklingen des Drogenwirkungshöhepunktes, später stellt dieser den Zustand des Entzuges dar bzw. überwiegen auch bei konsumierenden Abhängigen im Zeitverlauf die negativen Affekte bei geringfügiger bis ausbleibender hedonistischer Wirkung der Substanzeinnahme. In der Phase der Abhängigkeit kann ein B-Prozess bereits durch Antizipation der Abfolge A-B oder durch konditionierte Hinweisreize ausgelöst werden.

Bzgl. der neuronalen Abläufe hat vor allem die Forschergruppe um Koob (Koob & LeMoal, 2001) Zuordnungen der Komponenten des Opponenten-Prozess-Modells zu neuronalen und neurochemischen Abläufen vorgeschlagen und Erweiterungen vorgenommen. So wird für den A-Prozess vor allem die Aktivierung der mesolimbischen Dopamin-Projektionen in den Nucleus accumbens und die Amygdala als verantwortlich angesehen. Die affektive Toleranzbildung wird als Herunterregulierung des Dopaminsystems bzw. die Veränderung des 'reward-set-points' als Veränderung der homöostatischen Schwelle erklärt. Die in Kap. 3.2.1.3 erwähnten hierdurch ausgelösten Aktivierungen des Stresssystems werden als zusätzlicher B-Prozess angesehen, der eine Spiralbewegung in einen vorherrschend negativ-hedonistischen Zustand verursacht. Der Übergang zur Abhängigkeit erscheint so als ein Ergebnis eines allostatistischen Prozesses. Abbildung 3.11 veranschaulicht die Erweiterung des Opponenten-Prozess-Modells durch Koob & LeMoal (2001).

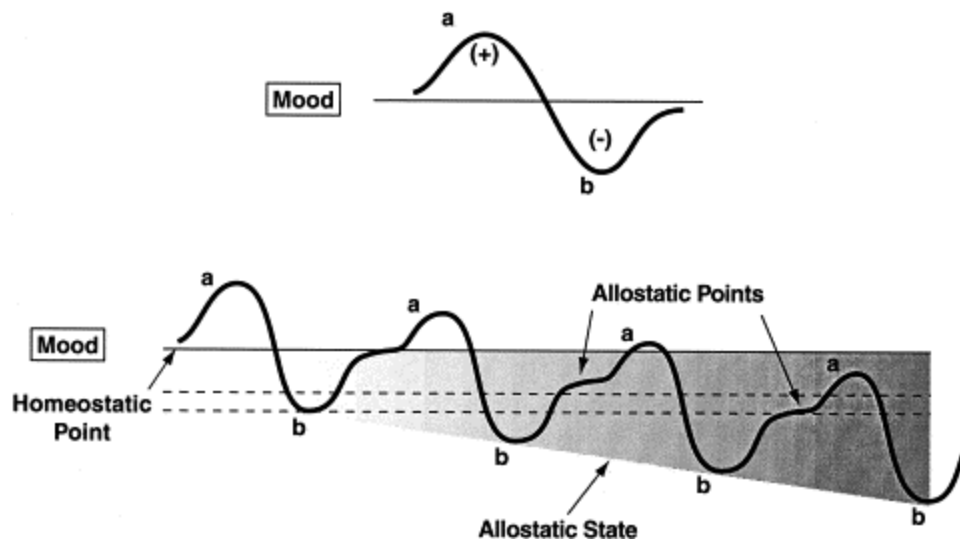


Abbildung 3.11: Drogenabhängigkeit, Dysregulation von Belohnung und Allostase, aus *Koob & LeMoal (2001)* (Erläuterung im Text)

Das Modell von *Solomon & Corbit* einschließlich der Erweiterungen durch *Koob & LeMoal* ist nicht unumstritten. Als problematisch an dieser Theorie wird vor allem die ausschließliche Erklärung der Sucht als affektiver Prozess angesehen, der zwanghafte Charakter des Suchtmittelmissbrauchs würde vernachlässigt. *Robinson & Berridge (2003)* halten das Modell für in zentralen Teilen falsifiziert. U.a. konnten *Shaley, Grimm & Shaham (2002)* zeigen, dass B-Prozesse wie das Vorhandensein von Entzugssymptomen eher schwächer wirksam bei der Auslösung von Drogensuchverhalten bzw. Rückfälligkeit sind als A-Prozesse wie priming-Dosen von Substanzen oder Stress.

### 3.3.2.2 Neuropsychologische Suchttheorien des abweichenden Lernens

Eine Reihe neuropsychologischer Theorien der Sucht stellt das Lernen bzw. die Eigenschaft von Suchtmitteln in den Vordergrund, abweichendes Lernen zu verursachen bzw. zu fördern, und betonen, dass dies den Übergang vom Konsum der Substanzen zur Abhängigkeit charakterisiert. Ausgangspunkt dieser Hypothese ist die Erkenntnis, dass Drogen offenbar dieselben Formen von Neuroadaption in den belohnungsrelevanten Nervenzellen verursachen bzw. triggern, wie sie beim Lernen festzustellen sind (*Hyman & Malenka, 2001*; siehe Kap. 3.2.1.2).

Generell wird ein solcher abweichender Lernprozess häufig als ein 'overlearning' in der Form angesehen, dass Drogen abnorm starke oder abweichende Assoziationen im Bereich des Belohnungslernens verursachen und zwar in der Regel stärker als natürliche Verstärker (*Robinson & Berridge, 2003*). Dieser Prozess zeigt sich prinzipiell bei jedem der verschiedenen Typen von durch Belohnung gelernten Assoziationen, so den sog. 'act-outcome', 'stimulus-response'- und 'stimulus-stimulus'-Assoziationen und zwar sowohl bewusst wie unbewusst bzw. deklarativ wie implizit.

Bei den 'act-outcome'-Assoziationen handelt es sich u.a. um Kognitionen über den Zusammenhang der Drogen(-einnahme) und der Wirkung dieser. Es wird dabei angenommen, dass die bewussten Erinnerungen an die positiven Drogenwirkungen bei Konsumenten bzw. Missbrauchenden besonders lebhaft bzw. eindringlich sind und/oder die kognitiven Erwartungen an die Drogenwirkung deutlich optimistischer ausfallen. Empirisch ist dies u.a. aufgrund der Studien mit Alkohol im Rahmen eines ‚balanced-placebo‘-Versuchsplans als naheliegend anzusehen, bei denen allein die Annahme, ein alkoholisches Getränk zu konsumieren, u.a. zu Beeinträchtigungen der psychomotorischen Leistungen und zu vermehrtem Trinken geführt hat (*Schmidt & Rist, 2006*). *Jones, Corbin & Fromme (2001)* konnten einen Zusammenhang zwischen positiven Wirkungserwartungen und Rückfälligkeit nach einer Behandlung nachweisen.

Wesentlich relevanter in der Suchtforschung ist die Annahme eines 'overlearning' im Bereich des impliziten S-R-Lernens, wie dies in der „automatic S-R habit-hypothesis“ von *Everitt, Dickinson & Robbins (2001)* ausgeführt wird. Diese Hypothese nimmt an, dass sich ein Verhalten wie der Suchtmittelkonsum, das ursprünglich von expliziten ‚act-outcome‘-Erwartungen (über die angenehme Wirkung der Droge) kontrolliert bzw. geleitet wird, aufgrund der Substanzwirkungen vornehmlich im Bereich des limbisch-kortikalen-striatalen Systems zu einem automatisierten Verhalten verändert, das hauptsächlich aus (überlernten) S-R-Verbindungen bzw. 'habits' besteht. Ohne explizite kognitive Erwartungen würden in Folge der neuroplastischen Veränderungen in den genannten Bereichen aufgrund des Substanzkonsums drogenbezogene Cues automatisiertes Drogensuch- bzw. Konsumverhalten zu Lasten anderer Möglichkeiten der Belohnung auslösen. Überlernte 'habits' werden also zu automatisierten, später zu zwanghaften Verhaltensweisen:

### **„from action to habit to compulsion“**

(*ebd.*). Auf neuronaler Ebene ist hiermit nach der Hypothese von *Everitt & Robbins (2005)* ein Übergang von der (präfrontalen) kortikalen zur striatalen Kontrolle und von ventralen zu weiter dorsal gelegenen Bereichen des Striatums verbunden. Im Einzelnen erfolge der Übergang von der 'Hülle' des Nucleus accumbens, die die psychomotorisch-stimulierenden Effekte der Drogen vermittelt, über dessen Kernbereich, der für den Erhalt instrumentellen Verhaltens wichtig ist, zum dorsolateralen Striatum, das für gewohnheitsmäßiges Verhalten mit starker Reduktion der Zielorientierung verantwortlich ist.

An diesem Konzept wurde vor allem kritisiert, dass gelernte und verfestigte bzw. automatisierte 'habits' qualitativ nicht gleich zu setzen sind mit zwanghaften Verhaltensweisen, bei denen Angstaffekte eine wesentliche motivationale Komponente darstellen. Auch erweisen sich eine ganze Reihe von Aspekten abhängigen Verhaltens als nicht gewohnheitsmäßig, sondern im Gegenteil ausgesprochen flexibel, wie z.B. Beschaffungskriminalität, Ausweichen auf Ersatzsubstanzen oder auch das Verbergen erfolgten Substanzkonsums (*vgl. Tiffany, 1990*).

„Overlearning“ impliziter Stimulus-Stimulus-Assoziationen im Bereich belohnungsrelevanter Reize durch den Konsum bzw. Missbrauch von Substanzen mit Abhängigkeitspotential zeigt sich z.B. als konditionierte 'Highs' in Folge von Reizen, die mit der Drogeneinnahmesituation verbunden sind und die aufgrund der assoziierten Drogenwirkung überlernt sind (*Robinson & Berridge, 2003*). Auch bei der von *Schultz (2000; Hollerman & Schultz, 1998)* postulierten „Reward-Prediction-Error Hypothesis“ spielen S-S-Assoziationen eine zentrale Rolle. In entsprechenden Studien mit Affen zeigte sich bei natürlichen Verstärkern ein Wechsel des Zeitpunkts der Aktivität der dopaminergen Neurone im Sinne sprunghafter phasischer Ausschüttung von Dopamin von dem Erhalt der Belohnung hin zum (vorher gelernten) vorhersagenden Signal. Zum Zeitpunkt des Erhalts der Belohnung selbst kam es zu keiner phasischen Dopaminausschüttung mehr, wenn die Belohnung in dem Maße ausgefallen ist, wie es vorher (und durch das Signal/den Cue) zu erwarten war. Zu einer erneuten Dopaminausschüttung kam es, wenn die Belohnung stärker oder positiver ausfällt als erwartet ('positive prediction error'). Diese Ausschüttung fungiert als ein 'teaching'-Signal bzgl. der zukünftigen Erwartung bzw. der Vorhersage durch den Cue.

Der Anstieg der extrazellulären Dopaminkonzentration im Nucleus accumbens nach der Einnahme von Drogen erfolgt zudem in einem wesentlich größeren Ausmaß und einer längeren Dauer als durch natürliche Belohnungen (*Volkow, 2004*), d.h. die Belohnung fällt (zumindest zu Beginn der Abhängigkeitsentwicklung) immer besser aus als erwartet, d.h. es liegt immer ein „positive prediction error“ vor. Dies stellt eine der Ursachen für den „overlearning“-Effekt der Hinweissignale bzw. drogenbezogenen Cues im Vergleich zu den natürlichen Verstärkern dar (*Hyman, 2005*).

Die Bedeutung gelernter S-S-Assoziationen für das Suchtgeschehen konnte u.a. in Studien zur sog. 'cue-reactivity' gezeigt werden (*Carter & Tiffany, 1999*). In welchem Zusammenhang dieser Lernprozess mit dem Auftreten bzw. der Festigung des Drogen aufsuchenden Verhaltens zu Lasten anderer Verhaltensweisen bzw. zwanghaftem Drogenkonsum steht, konnte bislang nicht ausreichend geklärt werden; auch sind angesichts einiger fehlgeschlagener Replikationsversuche grundsätzlich Zweifel an der Gültigkeit der „prediction-error-hypothesis“ laut geworden (*Redgrave & Gurney, 2006*).

Überlernte S-S-Assoziationen spielen auch bei der im Folgenden erläuterten „Incentive-sensitization“-Hypothese der Abhängigkeit eine entscheidende Rolle.

### **3.3.2.3 Das „incentive-sensitization“-Modell der Abhängigkeit**

Das „incentive-sensitization“-Modell der Abhängigkeit von *Robinson & Berridge (1993, 2000; 2003)* kann als integrativer psychobiologischer Erklärungsansatz der Abhängigkeitsstörung angesehen werden und postuliert als zentrale Annahme, dass eine drogeninduzierte Sensitivierung der mit dem Nucleus accumbens verbundenen neuronalen Systeme, deren psychologische Funktion es ist, einem Stimulus Anreizwert zuzuschreiben, überdauerndes

zwanghaftes Verlangen nach Drogeneinnahme verursacht, und zwar unabhängig von den angenehmen Wirkungen einer Droge oder dem Vorliegen von Entzugsphänomenen.

Ausgangspunkt für das Modell ist die nachgewiesene Tatsache, dass Substanzen mit Abhängigkeitspotential die Fähigkeit gemein ist, die dopaminerge Neurotransmission insbesondere in den mit dem Nucleus accumbens verbundenen neuronalen Systeme zu erhöhen und dadurch nachhaltig durch einen Prozess der Neuroadaption zu verändern (*siehe Kap. 3.2.1.1*).

Die durch den wiederholten Drogenkonsum ausgelösten neuroadaptiven Veränderungen in den genannten neuronalen Systemen können als Hypersensitivierung bzw. neurochemische Sensitivierung, d.h. als erhöhte Ansprechbarkeit und damit leichtere Aktivierung (*siehe Kap. 3.2.1.1*) angesehen werden. Die damit verbundene erhöhte Dopaminausschüttung führt dazu, dass der Droge ein außergewöhnlicher Anreizwert zugeschrieben wird, es kommt zu einer zunehmenden, später exzessiven Anreizhervorhebung drogenbezogener Reize und deren Repräsentationen (‘sensitization of incentive salience’), was ein pathologisches Verlangen (‘wanting’) Drogen zu konsumieren bzw. die Motivation, sich entsprechend zu verhalten, verursacht. Im Einzelnen zeigt sich dies u.a. in einer erhöhten Aufmerksamkeit für und im bevorzugten Aufsuchen von drogenrelevanten Stimuli und der Droge selbst, der stärkeren Antizipation der Belohnungseffekte der Drogen zu Lasten anderer Belohnungsreize, der leichteren Aktivierung impliziter Gedächtnisinhalte im Sinne eines individualspezifischen Suchtgedächtnisses und vor allem der leichteren Aktivierung von Drogensuch- und –einnahmeverhalten auch nach z.T. jahrelangen Abstinenzphasen. Eine hierfür besonders verantwortliche psychomotorische Sensitivierung hält offenbar besonders lange an, u.U. lebenslang (*Berridge, 2003*).

Wie in Kap. 3.2.1.1 ausgeführt nehmen *Robinson & Berridge (Berridge, 2007)* an, dass bei dem Verlangen bzw. zwanghaften Wunsch nach Drogen (aufgrund der Sensitivierung der Anreizhervorhebung bzw. exzessiven Anreizmotivation) in neurochemischer Hinsicht das **mesolimbische Dopaminsystem** involviert ist, für das „Mögen“ der Droge aufgrund der positiven Effekte (‘liking’), d.h. Freude und Euphorie, aber **Opioid**e wesentlich verantwortlich sind. Aufgrund dessen kann das Verlangen nach Drogen (‘wanting’) durchaus vom hedonistischen Effekt der Drogen (‘liking’) dissoziiert sein – was bei fortschreitendem Drogenmissbrauch i.d.R. der Fall ist. Neuronale Sensitivierung durch Drogen steigert dabei das ‘wanting’, nicht aber das ‘liking’ (*Berridge, 2003*).

Mit diesen Annahmen kann die Theorie eine Erklärung für eine ganze Reihe klinisch beobachtbarer und empirisch nachgewiesener Phänomene im Rahmen abhängigen Verhaltens bieten, so u.a. das deutliche Nachlassen der subjektiven euphorisierenden Wirkung von Drogen bis hin zu aversiven Phänomenen aufgrund des Drogenkonsums und dem dennoch vorhandenen ausgeprägten Drogenverlangen (*siehe Abbildung 3.12*). Ebenso kann z.B. die Auslösung von Rückfälligkeit nach langer Abstinenz ohne subjektiven bzw. bewussten ‘Suchtdruck’ als Effekt der Sensitivierung hinsichtlich drogenrelevanter Reize angesehen werden, die Drogenverlangen automatisiert auslösen können. Auch gelingt es der Theorie im Vergleich zum ‘habit-learning’-Konzept (*siehe Kap. 3.3.2.2*) deutlich schlüssiger, zwanghaftes, bewusst nicht intendiertes Drogensuch- bzw. –einnahmeverhalten als Folge

einer Sensitivierung der Attribution von Anreizwert für drogenrelevante Reize darzustellen, was ein pathologisches, zwanghaftes Drogenverlangen („compulsive wanting“, Robinson & Berridge, 2008) zur Folge hat.

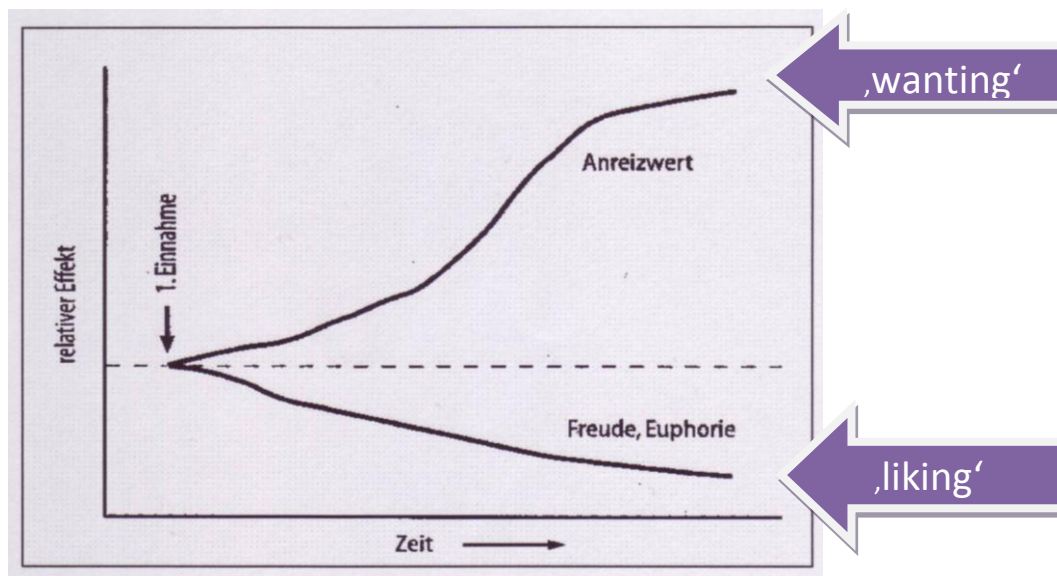


Abbildung 3.12: Veränderung von ‚wanting‘ und ‚liking‘ im Zuge der Entstehung einer Substanzabhängigkeit (modifiziert nach Robinson & Berridge, 1993)(Erläuterung im Text)

Hinsichtlich der Genese von Suchterkrankungen weisen die Autoren auf individuelle Unterschiede hinsichtlich der Anfälligkeit für Sensitivierung hin, die durch ein Bündel an Faktoren wie genetische Einflüsse, Geschlechts- und Stresshormone und psychische Traumata bestimmt werden (Berridge, 2003). Auch zeigt sich bei den meisten Individuen eine 'cross-sensitization' für andere Drogen ebenso wie für Stresserleben, d.h. dass Individuen unter Stress sensibler auf Drogen reagieren bzw. unter Drogenkonsum sensibler auf Stress (Shaham, Erb & Stewart, 2000).

Die ‚incentive-sensitization‘-Theorie der Abhängigkeit kann hinsichtlich ihrer neurobiologischen Fundierung auf vielfältige Studien verweisen, die den Prozess der Sensitivierung (siehe Kap. 3.2.1.1) - auch hinsichtlich anderer Neurotransmitter - als einen globalen Prozess in den neurochemischen Abläufen der mit dem Nucleus accumbens verbundenen Regelkreise nachweisen konnten (Robinson & Berridge, 2000). Hier spielen neben dem Dopaminsystem Veränderungen der glutamatergen Transmission (Vanderschuren & Kalivas, 2000) und vor allem der Glutamat-Dopamin-Interaktionen, wie in Kap. 3.2.1.2 ausgeführt, insbesondere am Beginn einer Abhängigkeitsentwicklung bzw. eines Suchtmittelmissbrauchs sowie der Neurotransmitter GABA jeweils eine entscheidende Rolle.

Studien mit Tiermodellen unter Verwendung operanter Methoden haben gezeigt, dass Sensitivierung die Schwellendosis erniedrigt, die notwendig ist, die Selbstadministration von Drogen zu lernen, bzw. bestimmt, wie schnell dies geschieht (Pierre & Vezina, 1998). Als empirische Unterstützung des Modells von Robinson & Berridge kann auch gelten, dass in Untersuchungen zum Zusammenhang von Sensitivierung und Rückfälligkeit der Nachweis

erbracht werden konnte, dass Priming-Injektionen von Drogen nach Löschung des Verhaltens Drogensuchverhalten wieder in Gang setzt (*De Vries & Shippenberg, 2002*).

Hinsichtlich der beteiligten neuronalen Systeme verweisen *Robinson & Berridge (2008)* auf das gut belegte Modell, dass präfrontale und andere kortikale Areale kognitive Formen von Drogenverlangen und bewusste ‚act-outcome‘-Erwartungen (*siehe Kap. 3.3.2.2*) vermitteln, während die mit dem Nucleus accumbens verbundenen Regelkreise eine wichtige Rolle bei den Pawlow’schen Stimulus-Stimulus-Assoziationen und damit bei der Attribution von Anreizwert von Drogeneinnahme und drogenrelevanten Reizen spielen (*Berridge, 2003*).

*Robinson & Berridge (2008)* setzen sich mit ihrer integrativen Theorie deutlich von reinen Lernansätzen als Erklärung von Abhängigkeit ab, die ihrer Meinung nach insbesondere das zwanghafte Suchtverhalten nicht ausreichend plausibel machen könnten. Die in Studien gefundenen Defizite im Bereich der Exekutivfunktionen, insbesondere im Bereich des Entscheidungsverhaltens (*siehe Kap. 3.3.2.4*) und die diesen zugrunde liegenden Hirnveränderungen im kortikalen Bereich können demgegenüber nach Ansicht der Autoren Wesentliches zur Erklärung von Abhängigkeit beitragen, insbesondere wenn diese mit einer Theorie zur Anreizsensitivierung kombiniert werden.

Auch wenn es bei der Überprüfung der Theorie im Humanbereich einige nicht ohne weitere Zusatzannahmen zu erklärende Ergebnisse gibt (*siehe Robinson & Berridge, 2008*) – so beispielsweise der Befund, dass bei Patienten mit langjähriger Abhängigkeit die Dopaminausschüttung bei Konfrontation mit drogenbezogenen Reizen eher erniedrigt ist (*vgl. Leyton, 2007*) oder auch die Tatsache, dass Dopamin auch an anderen motivationalen Zuständen außerhalb von Belohnung beteiligt ist (*Berridge, 2007; siehe Kap. 3.2.1.3*) –, können die ‚incentive-sensitization‘-Theorie zusammen mit der im folgenden Kapitel erläuterten ‚somatic-marker‘-Theorie der Abhängigkeit als die z.Zt. aktuellsten neuropsychologischen Theorien der Abhängigkeit gelten, die nicht nur für Teilaspekte der Sucht Erklärungen bieten, sondern als relativ umfassend angesehen werden können. Insbesondere können beide Theorien überzeugend die Verbindung zwischen den neurobiologischen Erkenntnissen und der sichtbaren Symptomatik bzw. den konkreten Verhaltensweisen der Betroffenen herstellen.

#### **3.3.2.4 Das ‚Somatische-Marker‘-Modell der Sucht**

Das ‚Somatische-Marker‘-Modell der Abhängigkeit (*Bechara & Damasio, 2002; Bechara, 2005; Verdejo-Garcia & Bechara, 2009; Bechara, Dolan & Hindes, 2002*) gründet sich u.a. auf die in Kap. 3.2.1.3. erwähnten Befunde zu Auffälligkeiten im Bereich des orbitofrontalen bzw. ventromedialen präfrontalen Kortex sowie den im Kap. 3.3.1 angesprochenen neuropsychologischen Beeinträchtigungen chronisch Suchtkranker im Entscheidungsverhalten. Es postuliert bei substanzabhängigen Individuen eine beeinträchtigte Aktivierung sog. ‚somatic states‘ beim Entscheidungsverhalten, was vornehmlich mögliche negative zukünftige Konsequenzen (der eigenen Entscheidungen) betrifft. Dies führt längerfristig zu einer Art ‚Kurzsichtigkeit‘ für die zukünftigen Folgen des eigenen Verhaltens, was sich



insbesondere bei Entscheidungen über Substanzkonsum, -rückfälligkeit und -abstinenz zeigt. Eine solche auf einer Dysfunktion des ventromedialen präfrontalen bzw. orbitofrontalen Kortex beruhende 'Myopie/Kurzsichtigkeit für die Zukunft' stellt nach Ansicht der Autoren dieser Theorie eine der prinzipiellen Mechanismen des Übergangs vom gelegentlichen zum kompulsiven und unkontrollierten Substanzkonsum und damit der Abhängigkeit dar.

Die beeinträchtigten Leistungen im Entscheidungsverhalten von Patienten mit chronischer Suchtmittelabhängigkeit – gemessen zumeist mit sog. ‚gambling tasks‘ (*siehe Kap. 3.3.1*) – werden analog zu denjenigen mit Läsionen des ventromedialen präfrontalen Kortex erklärt. Vor dem Hintergrund der ‚somatic marker hypothesis‘ wird angenommen, dass das Entscheidungsverhalten generell eng an die normale Emotionsverarbeitung gekoppelt ist. Hierfür ist die Aktivierung sog. somatischer Marker von zentraler Bedeutung, bei denen es sich um Aktivitätsmuster von somatischen Zustandsbildern handelt, die im ventromedialen präfrontalen Kortex und anderen kortikalen und subkortikalen Regionen wie der Amygdala gespeichert sind und die mit Situationen, Erlebnissen, aber auch Erinnerungen und Wissen etc. verbunden sind. Die Aktivierung der somatischen Marker bei Personen mit Schäden im ventromedialen präfrontalen Kortex wie auch bei Suchtmittelabhängigen ist pathologisch verändert, so dass diese ihre Funktion als emotionale Signale beim Entscheidungsverhalten nicht ausreichend ausüben können. Insbesondere werden bei Drogenabhängigen in der Amygdala ‚somatic states‘, die sich dort primär auf äußere Ereignisse und Stimuli (z.B. Drogen und drogenrelevanten Reizen) beziehen, leichter und stärker aktiviert, während im ventromedialen präfrontalen Kortex, der für die mit Erinnerungen, Kognitionen und Imaginationen verbundenen affektiven Zustandsbilder - z.B. von früheren Erfahrungen von Belohnung und Bestrafung – verantwortlich ist, diese weniger leicht bzw. schwächer ausgelöst werden (*Bechara, 2005*).

Die Folge hiervon sind in den ‚gambling tasks‘ wie im ‚real life‘ die Bevorzugung von Wahlen, die einen kurzfristigen Vorteil erbringen, selbst wenn längerfristig erhebliche Nachteile durch diese Wahlen absehbar sind. Dementsprechend werden typische Verhaltensmuster chronisch Suchtkranker als Ausdruck beeinträchtigten Entscheidungsverhaltens bzw. einer so verstandenen defizitären emotionalen ‚Leitung‘ von Entscheidungen interpretiert, z.B.

- die Leugnung, überhaupt ein (emotional relevantes) Problem zu haben
- Rückfälligkeit trotz festem Abstinenzvorsatz
- der unkontrollierte Konsum angesichts erheblicher somatischer Folgen
- ebenso der Konsum von Substanzen trotz drohender erheblicher negativer Konsequenzen (z.B. Job- oder Partnerverlust, strafrechtliche Folgen, Schulden).

*Bechara & Damasio (2002)* konnten als Beleg für ihre These bei einer Subgruppe von substanzabhängigen Probanden im Vergleich zu Gesunden eine Kopplung der Verhaltensmaße, hier nachteiliges Entscheidungsverhalten in der Iowa Gambling Task, mit deutlich verringerten antizipatorischen Hautleitfähigkeitsreaktionen (‚anticipatory SCR‘ = ‚skin conductance response‘) in der Zeitspanne unmittelbar vor der Wahl einer Karte bei der Durchführung des IGT nachweisen. Suchtmittelabhängige ohne nachteiliges

Entscheidungsverhalten bzw. ohne Unterschiede in den Verhaltensmaßen gegenüber gesunden Probanden zeigten diese Verringerung des Hautwiderstandes vor den Wahlen nicht. Insgesamt gilt die ‚anticipatory SCR‘ als zentraler Ausdruck der Aktivierung von somatischen Markern, i.d.R. tritt diese auf und führt zu vorteilhaftem Entscheidungsverhalten (auch in der IGT), bevor die Probanden bewusst die vorteilhafte Strategie bzgl. der Kartenstapel benennen können (*Bechara, Damasio, Tranel & Damasio, 1997*). Bei Probanden mit Schädigungen des ventromedialen präfrontalen Kortex ist diese ebenfalls erheblich verringert. Dass es sich nicht um eine generelle Veränderung des psychophysiologischen Reaktionsmusters handelt (wie z.B. bei Pat. mit Läsionen der Amygdala), zeigt die Tatsache, dass beide genannten Gruppen von Suchtmittelabhängigen wie auch solche mit Läsionen des ventromedialen präfrontalen Kortex durchaus Hautwiderstandsreaktionen bei mit manchen Karten verbundenen Bestrafungen wie auch bei unkonditionierten Reizen wie einem lauten Geräusch zeigen.

Studien mit bildgebenden Verfahren konnten zeigen, dass verändertes Entscheidungsverhalten bei Abhängigen mit abnormen Funktionsmustern in den diversen für die Emotionsverarbeitung relevanten Hirnarealen assoziiert ist (*Goldstein & Volkow, 2002; Volkow, Fowler & Wang, 2004*). Aufgrund dieser Ergebnisse schließen *Verdejo-Garcia & Bechara (2009)* in ihrem aktuellen Review auf zumindest zwei Dysfunktionen, die dem zugunsten unmittelbarer Vorteilserlangung veränderten Entscheidungsverhalten zugrunde liegen:

1. Hyperaktivität in der Amygdala bzw. dem impulsiven System, was den Einfluss der Belohnung potentieller Anreize überhöht und
2. Hypoaktivität im präfrontalen Kortex, insbesondere dem ventromedialen Kortex bzw. dem reflexiven System, der bzw. das die langfristigen Folgen einer Handlung/Entscheidung vorhersagt

Diesen Befunden liegt das von *Bechara (2005)* aufgestellte Modell (*siehe Abbildung 3.13*) des Zusammenwirkens des impulsiven und reflexiven Systems zugrunde, das die Veränderungen im Entscheidungsverhalten Abhängiger in einen umfassenderen Rahmen bzw. Zusammenhang mit den Modellen zur verminderten Inhibitionskontrolle bzw. Impulsivität aufgrund von orbitofrontalen Veränderungen bei dieser Patientengruppe bringt (*siehe z.B. Volkow, Fowler & Wang, 2004; Volkow & Fowler, 2000; Jentsch & Taylor, 1999*). Drogenkonsum führt aufgrund der damit verbundenen veränderten Neurotransmission (*siehe Kap. 3.2.1.2*) zu synaptischen und damit funktionellen Veränderungen sowohl im impulsiven wie im reflexiven System.

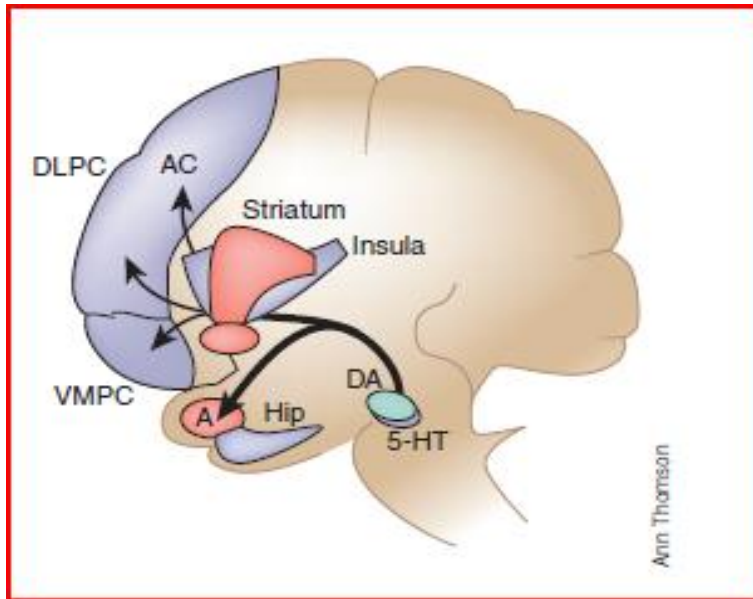


Abbildung 3.13: Schematische Darstellung der zentralen Strukturen des impulsiven (rot) und reflektiven (blau) Systems (A=Amygdala, AC=anteriores Zingulum, DA = Dopamin, DLPC= dorsolateraler präfrontaler Kortex, Hip = Hippocampus, VMPC = ventrolateraler präfrontaler Kortex, 5-HT = Serotonin) aus *Bechara (2005)*

Wie im Kap. 3.2.1 ausgeführt, kommt es u.a. zu einer Hypersensitivierung des **impulsiven Systems**, die zu der genannten Hyperaktivität der beteiligten Strukturen führt. Das bedeutet, dass sich die Muster der Repräsentationen der affektiven Zustandsbilder (im Bereich der Insula und dem somato-sensorischen Kortex) verändern bzw. intensivieren und die Schwelle für die Wahrnehmung affektiver Zustände, die mit Drogen in Zusammenhang stehen, verringert wird. Die hierdurch verstärkten affektiven Signale schwächen im Sinne eines ‚bottom-up‘-Prozesses das **reflektive System** bzw. mindern die ‚top down‘-Kontrollprozesse des reflektiven über das impulsive System. Hierzu gehören Fähigkeiten wie dominante, automatisierte oder präpotente Reaktionen zu unterdrücken oder das Eindringen von ungewollten oder irrelevanten Informationen in das Bewusstsein zu verhindern (z.B. durch bewussten Aufmerksamkeitswechsel). Suchtkranke zeigen sich in entsprechenden Studien zumeist deutlich beeinträchtigt (*Garavan & Stout, 2005; Goldstein & Volkow, 2002*).

Dementsprechend definiert Bechara (2005)

„addiction (...) (as/Einf.v. Verfasser) a condition in which the neural mechanism that enables one to choose according to long-term outcomes are weakened, thus leading to loss of willpower to resist drugs, (...) to loss of self-directed behavior in favor of more automatic sensory-driven behavior” (S. 1458).

Im Rahmen des Forschungsprojekts ‘Cannabis und Psychose’ spielt der hier erläuterte theoretische Ansatz eine besondere Rolle, da die differenzialdiagnostische Fragestellung u.a. mittels Durchführung der ‘Iowa Gambling Task’ bearbeitet wurde. Veränderungen im Entscheidungsverhaltens vor dem Hintergrund von Auffälligkeiten im Bereich striatal-

thalamo-orbitofrontaler Schleifen (*siehe Kap.1*) können nach Ansicht des Autors dieser Studie als hinreichend gesichert gelten und unterscheiden sich offensichtlich nachhaltig von neuropsychologischen Auffälligkeiten schizophrener Probanden bzw. scheinen die Veränderungen im Entscheidungsverhalten Suchtkranker relativ spezifisch auf Veränderungen im orbitofrontalen Kortex zurückzuführen zu sein und nicht mit solchen im dorsolateralen bzw. medialen präfrontalen Kortex zusammenzuhängen, wie u.a. die erwähnte Studie von *Rogers et al. (1999)* zeigt.

## **4 Komorbidität Cannabisabhängigkeit und Psychose**

### **4.1 Klassifikation, Epidemiologie und Psychopathologie der Komorbidität Cannabisabhängigkeit/-missbrauch und Psychose**

#### **4.1.1 Diagnostische und klassifikatorische Aspekte und Probleme bei Koinzidenz von Cannabiskonsum und psychotischen Symptomen**

Koinzidenz bzw. Komorbidität von Cannabiskonsum und psychotischen Symptomen bzw. Störungen kann gemäß ICD-10 sehr unterschiedlich klassifiziert werden. Selbst bei Beachtung aller Klassifikationsregeln ist eine eindeutige Zuordnung allein aufgrund der psychopathologischen Symptomatik und der Anamnese bzw. bestimmter Laborbefunde (positiver Urin- oder Serumbefund bzgl. Cannabinoiden bzw. entsprechenden Abbauprodukten) kaum möglich. Dies gilt insbesondere für eine Querschnittsdiagnose, bei der der Verlauf der psychotischen Symptomatik nicht ausreichend berücksichtigt werden kann. Auf den Forschungsstand diesbezüglich wird in Kap. 4.1.3 eingegangen.

Psychotische Störungen bei gleichzeitigem Cannabiskonsum können im ICD-10 folgendermaßen klassifiziert werden:

#### **I. Intoxikations- bzw. toxische Psychose**

Unter der Begrifflichkeit der 'akuten Intoxikation mit Delir' (F 12.03) und 'akuten Intoxikation mit Wahrnehmungsstörungen' (F 12.04) werden unterschiedliche psychotische Symptome gefasst, die in unmittelbarem auch zeitlichem Zusammenhang mit der akuten Wirkung des konsumierten Cannabis stehen. Da Cannabis u.a. halluzinogen wirksam ist (*siehe Kap. 4.1.3*), sind dementsprechende Symptome der Intoxikation zuzuordnen, auch wenn die akuten Rauschwirkungen von Cannabis lt. ICD-10 als besonders unverhersagbar einzuschätzen sind. Als diagnostisch leitend kann gelten, dass normalerweise zwischen der Schwere der Intoxikation (und damit auch der halluzinatorischen Wirkung) und der Dosis ein enger Zusammenhang besteht und ohne erneute Substanzzufuhr nach einiger Zeit (*siehe Kap. 3.2.2.3*) vollständig verschwindet.

#### **II. Substanzbedingte psychotische Störung**

Hierunter fallen psychotische Symptome, die während oder unmittelbar nach dem Substanzgebrauch (gewöhnlich innerhalb von 48 Stunden) auftreten, z.B. lebhaftes Halluzinationen, oft auf mehr als einem Sinnesgebiet, Personenverkennungen, Wahn und/oder Beziehungsideen begleitet von psychomotorischen Störungen wie Erregung, Stupor sowie

abnormen Affekten (sog. schizoaffective Prägung der substanzinduzierten Psychose) bis hin zu intensiver Angst und Panik. Die Art der Symptomatik wird an fünfter Stelle des IDC-10-Codes unterteilt:

F 12.50	schizophrenieform
F 12.51	vorwiegend wahnhaft
F 12.52	vorwiegend halluzinatorisch
F 12.53	vorwiegend polymorph
F 12.54	vorwiegend depressive Symptome
F 12.55	vorwiegend manische Symptome
F 12.56	gemischt

Das Sensorium ist meist klar, das Bewusstsein kann jedoch bis zu einem gewissen Grad getrübt sein, ausgeprägte Verwirrtheit tritt nicht auf.

Diese Störung ist zeitlich nicht an die Dauer einer Intoxikation gebunden und kann unterschiedlich lange andauern. Differenzialdiagnostisch ist bei Cannabis induzierter psychotischer Störung insbesondere die Intoxikationspsychose relevant, da delirante bzw. Entzugpsychosen nicht auftreten.

### III. Nachhallzustände (flashbacks)

Hierbei handelt es sich um Phänomene im Rahmen einer Störung, die über den Zeitraum, in dem noch direkte Substanzwirkungen angenommen werden können, deutlich hinausreichen und dennoch als Residualwirkung der Substanz angesehen werden können. In der Regel handelt es sich um Symptome, die der Intoxikationswirkung ähnlich sind, bei Cannabis also auch halluzinatorische Phänomene einschließen. Flashbacks im Sinne von ICD-10 F 12.70 sind im Wesentlichen bei halluzinogenen Drogen bekannt und zumeist sehr flüchtig.

### IV. Schizophrene Psychose und Cannabisintoxikation, -missbrauch oder -abhängigkeit

Bei Personen, die psychotische Syndrome zeigen, die den diagnostischen Leitlinien der Schizophrenie gem. ICD-10 F 20 entsprechen (*siehe Kap. 2.1*), und ebenso einen Cannabiskonsum aufweisen, ist eine eindeutige Zuweisung zur Kategorie der Schizophrenie schwierig, da für die Diagnose der Schizophrenie der Ausschluss einer körperlichen Ursache bzw. einer drogeninduzierten Psychose erforderlich ist. Somit ist das Modell einer durch Cannabis ausgelösten schizophrenen Psychose im ICD-10 - zumindest im Sinne einer Querschnittsdiagnose - nur schwer abzubilden. Erst im Verlauf könnte die Diagnose der Schizophrenie gestellt werden, u.a. wenn es ohne erneuten Cannabiskonsum zu weiteren schizophrenen Episoden gekommen ist. Von einer 'echten' Komorbidität der Diagnosen Schizophrenie und Cannabismissbrauch könnte man sprechen, wenn der Krankheitsbeginn bzgl. der psychotischen Störung eindeutig vor dem ersten Cannabiskonsum gelegen hat.

Für die vorliegende Arbeit stellen die erheblichen Schwierigkeiten bei der eindeutigen diagnostisch-klassifikatorischen Zuordnung des gemeinsamen Auftretens bzw. der Koinzidenz von psychotischen Symptomen und Cannabiskonsum bzw. -missbrauch einen wesentlichen Ausgangspunkt dar, da u.a. Entscheidungen über Behandlungen und rehabilitative Interventionen von einer korrekten Diagnose in beträchtlichem Maße abhängen (*siehe Kap. 1*). Hierzu scheinen die vorhandenen Klassifikations- bzw. Diagnostiksysteme nur ungenügend geeignet, insbesondere bildet das ICD-10 diese Koinzidenz nur unzureichend ab bzw. scheinen die zur Verfügung stehenden diagnostischen Kategorien einer Anpassung an die klinische und empirische Realität zu bedürfen.

#### 4.1.2 Epidemiologische Studien

Das zunehmende wissenschaftliche Interesse an dem Thema 'Cannabis und Psychose' zeigt sich in vielfältigen, im Wesentlichen epidemiologischen Studien zur Komorbidität von Cannabiskonsum/-missbrauch/-abhängigkeit und psychotischen Syndromen. Der Forschungsstand ist dabei u.a. geprägt durch mehrere große Kohortenstudien.

In einer der ersten wegweisenden Studien, der "**Swedish conscript cohort study**", konnten *Andréasson, Engström, Allebeck & Rydberg (1987)* in einer Kohorte von 45.570 Wehrpflichtigen nachweisen, dass das relative Risiko der späteren Diagnose einer Schizophrenie für zum Zeitpunkt der Einberufung (15 Jahre vorher) für stark Cannabis konsumierende Probanden mit 6,0 deutlich über Rate der Nicht-Konsumenten bzw. der allgemeinen Prävalenzrate für Schizophrenie lag. Nach der Eliminierung des konfundierenden Faktors einer schon zum Zeitpunkt der Erhebung des Cannabiskonsums bestehenden psychischen Störung lag der Faktor noch bei 2,3 (*Arseneault, Cannon, Witton & Murray 2004*). Nach 27 Jahren war die Wahrscheinlichkeit einer Schizophreniediagnose bei der Gruppe der 'heavy cannabis user' um den Faktor 6,7 höher als bei der Gruppe der 'non-user' (*Zammit, Allebeck, Andreasson, Lundberg & Lewis, 2002*). Das Risiko reduzierte sich bei Kontrolle weiterer konfundierender Faktoren wie niedriger Intelligenzquotient, Konsum weiterer Drogen bzw. Substanzen oder geringe soziale Integration, der Unterschied blieb aber signifikant.

In der **Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS)** (*van Os, Bak, Hanssen, Bijl, de Graaf & Verdoux, 2002*) wurden 4045 psychosefreie und 59 Probanden mit einer psychotischen Störung zu drei verschiedenen Zeitpunkten (Baseline, 1 und 3 Jahre danach) mit Hilfe standardisierter Erhebungsinstrumente (u.a. Composite International Diagnostic Interview - CIDI - und Brief Psychiatric Rating Scale - BPRS) hinsichtlich Cannabiskonsum und psychotischen Syptomen untersucht. Verglichen mit Nicht-Konsumenten wiesen Probanden mit Cannabiskosum zum Baseline-Zeitpunkt eine 3 Mal so hohe Wahrscheinlichkeit für psychotische Symptome zum ersten Follow-up-Zeitpunkt auf als Probanden ohne Cannabiskonsum. Die Autoren fanden außerdem für das höchste Niveau an

Cannabiskonsum das höchste Risiko (odds ratio = 6,8) für psychotische Symptome. Auch zeigte sich, dass der Cannabiskonsum zum Baseline-Zeitpunkt im Vergleich zum ersten Follow-up ein besserer Prädiktor für eine Psychose zum Zeitpunkt des 2. follow-up war, was dahingehend interpretiert werden kann, dass die Assoziation zwischen Cannabis und Psychose nicht lediglich das Resultat akuter Auswirkung von (kurzfristigem) Cannabiskonsum darstellt. Bei Probanden mit manifesten Psychosen zeigte die Gruppe mit Cannabiskonsum Hinweise auf einen schlechteren Verlauf bzw. eine schlechtere Prognose. Insgesamt kommen die Autoren zu dem Schluss:

"Cannabis use is an independent risk factor for the emergence of psychosis in psychosis-free persons and (...) those with an established vulnerability to psychotic disorder are particularly sensitive to its effects, resulting in a poor outcome." (*ibd.*, S. 325)

In der **Christchurch Health and Development Study**, einer Längsschnittstudie, wurde bei einer Geburtskohorte von 1265 Kindern der Zusammenhang von Cannabiskonsum und psychotischen Symptomen im Alter von 18 und 21 untersucht (*Fergusson, Horwood & Swain-Campbell, 2003*). Ebenfalls unter Kontrolle einer ganzen Reihe von möglicherweise konfundierenden Faktoren wie vorhergehende psychotische Symptome, Angststörungen oder Traumatisierungen in der Kindheit zeigte sich bei 18jährigen Individuen, die die Kriterien einer Cannabisabhängigkeit erfüllten, ein um das 3,7-fache erhöhtes Risiko für psychotische Symptome, bei den 21-Jährigen betrug der entsprechende Faktor 2,3. Die Autoren schließen aus diesem Befund auf eine kausale Beziehung zwischen Cannabisabhängigkeit und psychotischen Symptomen.

Auch in der **Dunedin Multidisciplinary Health and Development Study** fanden sich in einer Geburtskohorte in Dunedin (Neuseeland) deutlich erhöhte Wahrscheinlichkeiten für eine schizophrenieforme Störung im Alter von 26 Jahren bei Cannabiskonsumenten und zwar mit einem signifikanten Alterseffekt. Bei Cannabiskonsumenten mit Beginn im 15. Lebensjahr wurde (im Alter von 26 Jahren) bei 10,3% die Diagnose einer schizophrenieformen Störung gestellt, bei Nicht-Konsumenten bei 3%, so dass nach Auffassung der Autoren davon ausgegangen werden kann, dass Cannabiskonsum in der Adoleszenz die Wahrscheinlichkeit erhöht, schizophrene Symptome zu zeigen (*Arseneault, Cannon, Poulton, Murray, Caspi et al., 2002*).

Bei Einbezug des Faktors des Auftretens psychotischer Symptome im Alter von 11 Jahren (!) in die statistische Analyse zeigte sich in der Studie das Risiko einer psychotischen Störung bei den Cannabiskonsumenten ab 15 Jahren zwar noch größer als das bei Nicht-Konsumenten, der Unterschied war aber nicht mehr signifikant. Ebenfalls wurden die Probanden auf depressive Störungen sowie den Konsum weiterer psychotroper Substanzen hin untersucht mit dem Ergebnis, dass keinerlei Beziehung zwischen Cannabiskonsum und Depression bestand und der Konsum anderer Drogen in der Adoleszenz das Auftreten psychotischer Störungen über den Effekt von Cannabis hinaus nicht beeinflusst, die Assoziation von Cannabis und psychotischen Symptomen also als spezifisch angesehen werden kann.



Der Frage des Zusammenhangs von Faktoren, die das Auftreten von Psychosen ebenfalls beeinflussen, und einer Prädisposition für Psychosen hat sich auch eine Studie im Rahmen der **'Early Developmental Stages of Psychopathology (EDSP)-Studie'** (Henquet, Krabbendam, Spauwen, Kaplan, Lieb et al., 2005) gewidmet. 2437 Probanden im Alter zwischen 14 und 24 Jahren wurden zum Baseline-Zeitpunkt und dem Follow-up nach durchschnittlich 42 Monaten u.a. mit der 'München-Version' des 'Composite International Diagnostic Interview (M-CIDI)' - auch zur Feststellung der Prädisposition für Psychose zum Baseline-Zeitpunkt - und der 'Symptom-Checklist (SCL-90-R)' untersucht - mit (zusammengefasst) folgenden Ergebnissen:

1. Bei Kontrolle von Faktoren, die das Auftreten von Psychosen erleichtern, wie Kindheitstraumata, Urbanität und sozioökonomischer Status fand sich eine moderate, statistisch bedeutsame Erhöhung des Risikos des Auftretens psychotischer Symptome bei Cannabiskonsum (adjusted odds ratio 1,67).
2. Der Effekt des Cannabiskonsums ist wesentlich ausgeprägter bei Probanden mit Prädisposition für Psychose zum Baseline-Zeitpunkt als bei solchen ohne Prädisposition. Der Unterschied im Risiko, psychotische Symptome zu entwickeln, zwischen Konsum oder Nicht-Konsum von Cannabis betrug bei Probanden ohne Prädisposition für Psychose 5,6%, für solche mit Prädisposition 23,8% (!).
3. Wie in anderen genannten Studien auch ergaben sich über alle Probanden hinweg deutliche Hinweise auf einen Effekt der Dosis bzw. Höhe des Cannabiskonsums auf die Wahrscheinlichkeit, psychotische Symptome bzw. Störungen zu entwickeln.
4. Eine Prädisposition für Psychose zum Baseline-Zeitpunkt hat keinen Einfluss auf den Cannabiskonsum zum follow-up-Zeitpunkt (adjusted odds ratio 1,42), so dass sich keine Hinweise auf eine Kausalitätsrichtung 'Psychose verursacht Cannabiskonsum' im Sinne einer 'Selbstmedikationshypothese' ergeben.

Die Angaben zur Prävalenz des Cannabiskonsums bei (manifest) schizophrenen Patienten sind sehr unterschiedlich, sicher ist aber, dass sich diese analog zu der allgemeinen Prävalenzsteigerung des Cannabiskonsums in den westlichen Industrieländern entwickelt hat (siehe Kap. 3.1). In Übersichten der amerikanischen Literatur werden Cannabis-Lifetime-Prävalenzen für Missbrauch bzw. Abhängigkeit von Cannabis unter Patienten mit Schizophrenie von 12-42 % angegeben (Chambers, Krystal & Self, 2001), in Schweden fanden sich in einer Stichprobe von psychotischen Patienten 48,3% mit Cannabissmissbrauch vor der ersten Episode der Psychose (Cantor-Graae, Nordström & McNeil, 2001). Hambrecht & Häfner (2000) fanden in ihrer Studie aus Deutschland bei 13 % der schizophrenen Patienten Cannabissmissbrauch, zum damaligen Zeitpunkt ein doppelt so hoher Prozentsatz im Vergleich zu nicht psychotischen Kontrollen. Eine aktuelle Metaanalyse von Koskinen, Löhönen, Koponen, Isohanni & Miettinen (2009) erbrachte bei durchschnittlich 25% der untersuchten schizophrenen Probanden das Vorliegen einer cannabisbedingten Störung, bei ersterkrankten und jüngeren Patienten fand sich ein noch deutlich höherer Wert (38%).

Diverse Studien legen den Verdacht nahe, dass das Ersterkrankungsalter bei Psychotikern mit Cannabiskonsum geringer ist, d.h. die Psychose früher auftritt (*Veen, Selten, van der Tweel, Feller, Hoek & Kahn, 2004*). Ältere Studien fanden in der Regel zunächst trotz gesteigener Prävalenz des Cannabiskonsums keine generellen Veränderungen der Inzidenz schizophrener Psychosen, obwohl dies angesichts des Psychose fördernden Einflusses von Cannabis u.U. zu erwarten gewesen wäre (*Degenhardt, Hall & Lynskey, 2001*). Neuere Studien zur Prävalenz bzw. Inzidenz von schizophrenen Psychosen stellten deutliche Unterschiede zwischen ländlichen und städtischen bzw. Arealen mit hohem Bevölkerungsanteil mit Migrationshintergrund und insgesamt höherem Anteil an Cannabiskonsum fest (*Boydell, van Os, Lambri, Castle, Allardyce et al., 2003; Boydell, van Os, Caspi, Kennedy, Giouroukou et al., 2006*). So scheint inzwischen nicht mehr ausgeschlossen, dass die erhebliche Erhöhung der Prävalenz des Cannabiskonsums - einschließlich der Tatsache der wesentlich potenteren Zubereitungen - tatsächlich Einfluss auf die Häufigkeit des Auftretens von schizophrenen Störungen hat (*Gouzoulis-Mayfrank, 2007*).

Mit Hilfe epidemiologischer Studien konnte der (fördernde) Einfluss des Cannabiskonsums auf die Entwicklung psychotischer Symptome bzw. schizophrener Erkrankungen grundsätzlich eindrucksvoll nachgewiesen werden. Die für diese Arbeit wichtige Frage, welcher Art die durch Cannabis ausgelösten psychotischen Symptome sind, wird durch die erwähnten Studien zumeist allerdings nicht ausreichend beantwortet. Die 'Swedish conscript cohort study' konnte zwar den Effekt von Cannabiskonsum auf die Entwicklung einer Schizophrenie nachweisen (untersucht wurden Probanden, die sich wegen einer Schizophrenie in Klinikbehandlung befanden). Andere Formen psychotischen Erlebens aufgrund des Cannabiskonsums, die u.U. auch zu keiner stationären Behandlung Anlass geboten haben, wurden aber nicht erfasst. Bei anderen erwähnten Studien (Dunedin-, NEMESIS- und Christchurch-Studie) hat es sich offensichtlich um subklinische psychotische Symptome gehandelt, die sicher nicht ausreichen, um die Diagnose einer Schizophrenie zu stellen (*Gouzoulis-Mayfrank, 2007*).

Lediglich in einer Verlaufsstudie von *Arendt, Rosenberg, Foldager & Perto (2005)* mit 535 Patienten, die wegen Cannabis-assoziierten psychotischen Symptomen in Behandlung waren, wurde zwischen schizophrenen und anderen Störungen differenziert; in der Stichprobe erhielten 44,5 % der Probanden im Verlauf (meist mehr als 1 Jahr später) die Diagnose einer Schizophrenie, die anderen Probanden keine oder andere psychiatrische Diagnosen.

Auch die Einbeziehung des Faktors 'Prädisposition für Psychose' in den Studien löst das Problem der Differenzierung der ausgelösten psychotischen Symptome nur unzureichend. Zum einen erscheinen die gewählten Instrumente zur Feststellung einer solchen Disposition angesichts der komplexen Forschungslage im Bereich der Früherkennung von Psychosen (*siehe Kap. 2*) nicht unproblematisch. So wurden in der *Dunedin-Studie* den 11jährigen Kindern lediglich 5 Fragen gestellt und anschließend von Psychiatern hinsichtlich leichter oder schwerer psychotischer Symptome eingestuft. Zum anderen stellt sich die Frage der Spezifität einer solcherart festgestellten Prädisposition. Zudem scheint es durchaus möglich,

dass es eine Prädisposition/Vulnerabilität auch für andere Formen psychotischen Erlebens aufgrund von Cannabiskonsum geben könnte, ohne dass es sich hierbei um eine schizophrene Störung handeln muss. So scheint es nach Ansicht des Autors der vorliegenden Studie mit Hilfe rein epidemiologischer Forschung kaum möglich, die notwendige Differenzierung der durch Cannabis ausgelösten psychotischen Syndrome zu leisten.

#### 4.1.3 Die Psychopathologie und das Problem der 'Cannabispsychose'

Dem Problem der Differenzierung der durch Cannabis ausgelösten psychotischen Syndrome hat man sich vor allem von psychopathologischer Seite her gewidmet. Unter dem Begriff 'Cannabispsychose' ist von Beginn des letzten Jahrhunderts an bis in die 90iger Jahre hinein - zumeist mit Hilfe offener Studien - versucht worden, ein entsprechendes psychopathologisches Profil zu erstellen, das sich von dem der schizophrenen Psychose konsistent unterscheiden lässt. Der Forschungsstand ist dabei geprägt durch eine Vielzahl zumeist nicht kontrollierter Studien über psychopathologische Spezifika der durch Cannabis ausgelösten psychotischen Syndrome (für einen geschichtlichen Überblick siehe *Täschner (2005)*). *Thornicroft (1990)* stellt in einem Überblick über relevante Studien fest, dass Cannabis sowohl kurze, akute, organisch-psychotische Reaktionen wie auch - besonders bei hohen Dosierungen - psychotische Episoden bei klarem Bewusstsein verursachen kann. Diese seien mit (durch Cannabis ausgelösten) akuten schizophrenen Episoden nicht gleichzusetzen. Dies entspricht im Wesentlichen der von den psychiatrischen Klassifikationssystemen vorgenommenen Einteilung mit den Möglichkeiten der toxischen und drogeninduzierten Psychose und der durch Cannabis ausgelösten Schizophrenie (*siehe Kap. 4.1.1*). Diese inzwischen in der neueren Literatur übliche Unterscheidung erfolgt allerdings hinsichtlich der psychopathologischen und anderer Merkmale äußerst unterschiedlich, so dass hierauf ausgerichtete Studien selten als vergleichbar anzusehen sind (*Leweke, Gerth & Klosterkötter, 2004*).

Cannabiskonsum kann offenbar zu mehr oder weniger kurzlebigen Symptomen von Depersonalisation und Derealisation, dem Gefühl des Kontrollverlusts, der Angst zu sterben, irrationaler Panik und paranoiden Ideen führen (*Thomas, 1993*). In einer Studie mit 1000 neuseeländischen jungen Erwachsenen (18-35J.) berichteten 15% der Cannabiskonsumanten über psychotische Symptome wie Stimmenhören, Verfolgungs- und Beeinträchtigungsideen und gelegentlich 'Flashbacks' als Wiedererleben von (positiven wie negativen) Intoxikationssymptomen bei Drogenfreiheit (*Thomas, 1996*). Auch können sich der akuten schizophrenen Episode sehr ähnliche Symptome wie Kontroll- und Größenwahn, Gedankeneingebung und Abstumpfung der Gefühle einstellen (*Iversen, 2003*).

Die Unterscheidung zwischen einer **toxischen** und einer **drogeninduzierten Psychose** erweist sich in den Studien als ausgesprochen schwierig. Das Kriterium der zeitlichen Dauer - analog zu der akuten Wirkzeit des  $\Delta^9$ -THC - wird hierfür in der neueren Literatur bevorzugt,

da sich die psychopathologischen Merkmale - wie im vorherigen Absatz angedeutet - als sehr heterogen erwiesen haben. In älteren Studien wird hierbei eine vollständige Remission nach "nicht länger als ein paar Tagen" (*Chopra & Smith, 1974*) bzw. innerhalb von 5 Tagen (*Chaudry, Moss, Bashir & Suliman, 1991*) angegeben. Experimentelle Studien mit gesunden und z.T. vorher Cannabis gelegentlich konsumierenden Probanden (*Favrat, Ménétrey, Augsburg, Rothuizen, Appenzeller et al., 2005; Leweke, Schneider, Thies, Münte & Emrich, 1999*) zeigten bei oraler Gabe von synthetischem  $\Delta^9$ -THC (Dronabinol) ein Anhalten psychotischer Symptome für die Dauer der aktuellen Wirksamkeit bzw. des 'washout' der Substanz nach einmaliger Gabe (in der Regel max. 24 Stunden) (*siehe Kap 3.2.2.1*) (*siehe Abbildung 4.1*).

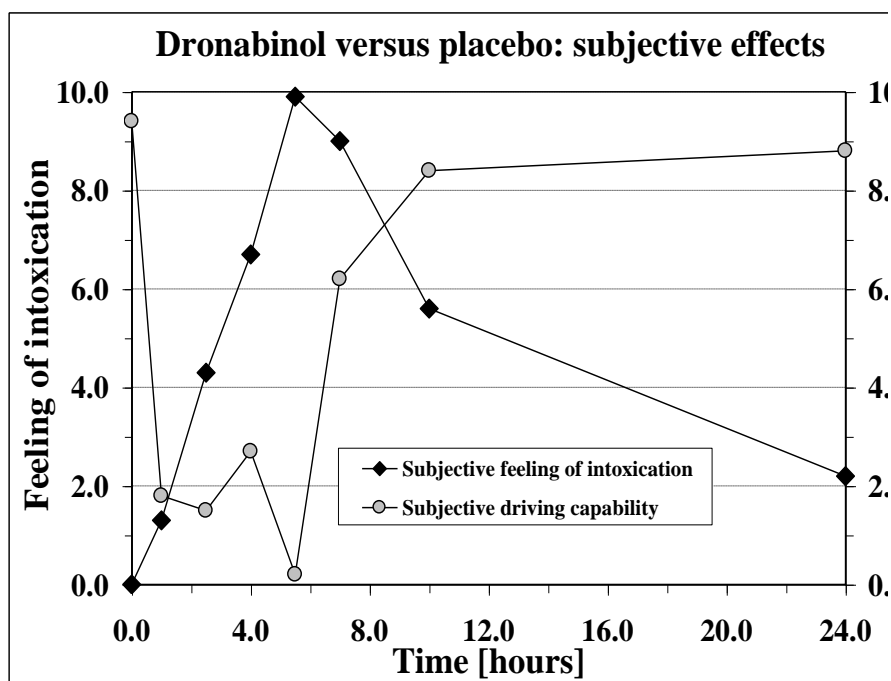


Abb. 4.1: Zeitlicher Verlauf der subjektiven Effekte nach oraler Gabe von synthetischem  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol (Dronabinol) (aus *Favrat et al., 2005*)

Für eine toxische Psychose wird weiterhin ein deutlicher Dosiseffekt angenommen, in psychopathologischer Hinsicht werden als mögliche spezifische Merkmale zusätzlich zu den genannten typisch psychotischen Symptomen Beeinträchtigungen des Bewusstseins bis hin zu Verwirrtheit, nachfolgender Amnesie, Verlust des Zeitgefühls und traumartige Zustände ähnlich einem Oneiroid genannt (*Johns, 2001*). Auch die Applikationsform scheint diesbezüglich Einfluss zu haben, worauf schon in Kap. 3.2.2.1 eingegangen wurde. In einer Laborstudie mit intravenöser Gabe von THC (2,5 und 5 mg) konnte bei Cannabis erfahrenen, aber keinen Missbrauch betreibenden Gesunden die Verursachung der ganzen Breite vorübergehender positiver und negativer schizophrener Symptome nachgewiesen werden (*siehe Abb. 4.2*) (*D'Souza, Cho, Perry & Krystal, 2004a; D'Souza, Perry, MacDougall, Ammerman, Cooper et al., 2004b*).

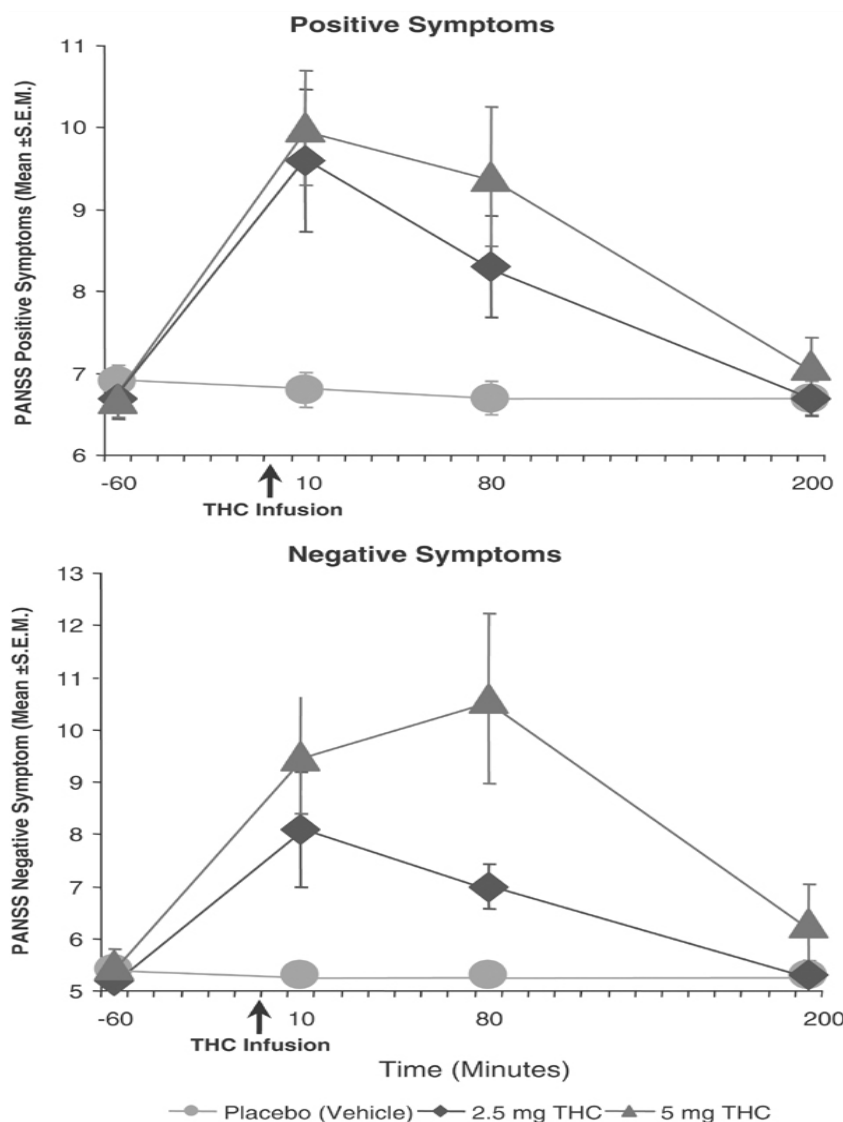


Abb. 4.2: PANSS-Scores von gesunden Probanden nach Placebo und 2,5 und 5mg intravenöser THC-Gabe (aus D'Souza et al, 2004b)

Die Differenzierung von psychotischen Symptomen, die länger als die Wirkzeit des akut aufgenommenen Cannabis anhalten, insbesondere die Abgrenzung von transienten drogeninduzierten Psychosen und (durch Cannabis ausgelösten) schizophrenen Störungen erweist sich als insgesamt noch problematischer als die Abgrenzung von der toxischen Psychose. In den zur Verfügung stehenden Studien wurden zumeist weder der exakte zeitliche Verlauf der psychotischen Reaktionen bzw. Störungen registriert noch die eingenommene THC-Menge bzw. die Dauer des Cannabiskonsums exakt berücksichtigt oder gar in statistische Analysen einbezogen (Leweke et al., 2004).

Zu den wenigen kontrollierten Studien ist die ältere Untersuchung von Thacore & Shukla (1974) zu zählen, die bei einem Vergleich von 25 stationären Patienten mit 'Cannabis-Psychose' mit einer gleich großen Gruppe von schizophrenen Patienten für die Erstgenannten mehr Panik, Gewaltbereitschaft und bizarres Verhalten, aber auch mehr Einsicht in den

Krankheitscharakter der psychischen Veränderung fanden. Darüber hinaus fiel bei dieser Gruppe mehr Ideenflucht auf, während sich kaum charakteristische schizophrene Denkstörungen fanden. Die 'Cannabis-Psychose'-Patienten reagierten rasch positiv auf Neuroleptika und es kam zu einer vollständigen Remission.

In der Studie von *Rottanburg, Ben-Arie, Robins, Teggin & Elk (1982)* zeigten psychotische Patienten mit hohen Cannabiswerten im Urin im Vergleich zu psychotischen Kontrollen in der PSE (Present State Examination) bei Aufnahme deutlich stärkere hypomanische und Symptome der Agitiertheit und signifikant geringeren flachen Affekt, weniger akustische Halluzinationen, Inkohärenz und Konversionssymptome. Nach 1 Woche zeigten die Cannabis-Patienten eine deutlich stärkere Remission bei gleicher Höhe der Medikation.

*Mathers & Ghodse (1992)* fanden in einer prospektiven Vergleichsstudie von stationären psychotischen Patienten mit und ohne Urinbefund hinsichtlich Cannabinoiden mit Hilfe der PSE eine Woche nach Aufnahme Unterschiede bei (nur) 5 PSE-Kategorien, nämlich 'changed perception', 'thought insertion', 'non-verbal auditory hallucinations', 'delusions of control' und 'delusions of grandiose ability'. Nach 1 und 6 Monaten konnten keine Unterschiede mehr zwischen den Gruppen festgestellt werden. Die Autoren interpretierten dies als Ausdruck der akuten Cannabisintoxikation, eine Cannabis-induzierte Psychose gäbe es nur in einer kurzlebigen Form, Hinweise auf die Existenz einer chronischen Cannabis-induzierten Psychose fänden sich nicht.

Auch unter Verwendung der PSE konnten *McGuire, Jones, Harvey, Bebbington, Toone et al. (1994)* diese Ergebnisse nicht replizieren. Im Vergleich von 23 psychotischen Patienten mit positivem Urinbefund und 46 gematchten drogenfreien psychotischen Kontrollen waren beide Gruppen nicht nur im Bereich der Psychopathologie ununterscheidbar, sondern zeigten auch keine Unterschiede u.a. in den Bereichen Alter bei Ersterkrankung und Anteil der Erstbehandlungen. Auch *Imade & Ebie (1991)* kamen in ihrer Vergleichsstudie mit schizophren Erkrankten zu dem Ergebnis, dass ein konsistentes Symptom-Muster für eine 'Cannabis-Psychose' nicht nachweisbar ist.

In einer Studie von *Nunez & Gurpegui (2002)* wiederum konnten Probanden mit Cannabis-induzierter und akuter schizophrener Psychose mit Hilfe der PSE unterschieden werden, die Erstgenannten zeigten mehr Derealisations- und Depersonalisationsphänomene, optische Halluzinationen und generell mehr Symptome im Bereich der Sinneswahrnehmung. Auch eine neuere Untersuchung von *Caton, Drake, Hasin, Dominguez, Shrout et al. (2005)* erbrachte bei Vergleich der mit Hilfe des 'Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders (PRISM)' (*Hasin, Trautman, Miele, Samet, Smith & Endicott, 1996*) diagnostizierten Gruppen von Patienten mit primären und substanzinduzierten Psychosen signifikante Unterschiede in psychopathologischen Maßen. Patienten mit substanzinduzierten Psychosen zeigten einen niedrigeren PANSS-Gesamtscore und häufiger optische Halluzinationen. Delirante Patienten wurden nicht eingeschlossen, allerdings wurde beim

Suchtmittelkonsum nicht zwischen den verschiedenen Substanzen unterschieden, so dass diese Studie für die vorliegende Untersuchung nur begrenzt von Bedeutung ist.

Insgesamt kommen das schon erwähnte Review von *Thornicroft (1990)* wie auch aktuelle Beiträge (*Johns, 2001; Leweke et al., 2004; Täschner, 2005*) zu dem Ergebnis, dass sich ein spezifisches und distinktes psychopathologisches Bild einer gleichförmigen psychotischen Reaktion auf Cannabiskonsum nicht nachweisen lässt bzw. eine separate Diagnose 'Cannabis-Psychose' in klinisch-psychopathologischer Hinsicht keine ausreichende empirische Unterstützung gefunden hat.

Aufgrund der hohen Variabilität der psychopathologischen Symptome, die mit akutem oder chronischem Cannabiskonsum verbunden ist, bevorzugen *Leweke et al. (2004)* anstatt des Terminus 'Cannabis-Psychose' den Begriff

"'cannabis-associated psychosis', implying that with regard to psychopathology, there are several states that may all be induced or, at least, intensified by cannabis use. The term 'cannabis-associated psychosis' points to the potential role of cannabis consumption in psychosis but does not imply a simple causal association between the clinical disorder and the use of cannabis" (S. 900).

Unter diesen Begriff könnten dann im Wesentlichen alle - oder zumindest die meisten - psychotischen Störungen fallen, die mit Cannabiskonsum verbunden sind. Gleichzeitig dokumentiert der Begriff bzw. die Einschätzung von *Leweke et al.* die relative Unmöglichkeit der Unterscheidung der einzelnen Formen der 'Cannabis-assoziierten Psychose' **allein mit psychopathologischen Mitteln**.

Nichtsdestoweniger ist es für die klinische Praxis von erheblicher Bedeutung, welcher Genese die psychotische Störung ist, wie in der Einleitung aus klinischer Sicht zu verdeutlichen versucht wurde (*siehe Kap. 1*). Diagnostische Fehleinschätzungen im Sinne eines Über- oder Unterdiagnostizierens von schizophrenen oder substanzbedingten Psychosen wirken sich erheblich auf das Behandlungsmangement und die Beratung der Patienten aus bzw. ist eine akkurate Diagnose Voraussetzung für die Vermeidung therapeutischen Missmanagements (*Caton et al., 2005*).

Eine Differentialdiagnose scheint aber allein mit psychopathologischen Methoden im Querschnitt schwerlich möglich und erfolgt bislang im Prinzip nur über die Beurteilung des Verlaufs bzw. mit Hilfe einer mehr oder weniger längeren Längsschnittbetrachtung. In der schon erwähnten Studie von *Arendt et al. (2005)* wurde erst nach 1 Jahr eine endgültige Diagnose (der Schizophrenie oder einer substanzinduzierten Psychose) gestellt, seinerzeit konnten aber keine spezifischen psychopathologischen Prädiktoren für die eine oder andere Diagnose zum Baseline-Zeitpunkt gefunden werden. Bei der Nachfolgeuntersuchung der oben referierten Studie der Gruppe um Caton war ebenfalls im 1-Jahres-follow-up eine Korrektur der Diagnose bei immerhin noch 11% der Probanden erforderlich, obwohl hier Probanden mit Missbrauch von Substanzen wie z.B. Alkohol eingeschlossen waren, bei denen eine direkte

Kausalität zu psychotischen Symptomen (Delirien waren ausgeschlossen) eher nicht besteht (*Caton, Hasin, Shrout, Drake, Dominguez et al., 2007*). Die zuletzt genannten Autoren plädieren dann auch für die Einbeziehung neurowissenschaftlich fundierter Verfahren u.a. im Sinne von biologischen Markern und validen und reliablen diagnostischen Verfahren (*Caton et al. 2005*), wie sie nach Ansicht des Autors der vorliegenden Studie neuropsychologische Instrumente - wie in dieser Untersuchung verwendet - bieten. Die Fragestellung dieser Arbeit hat ihren Ausgangspunkt u.a. in der geschilderten Unmöglichkeit der psychopathologischen Differenzierung von Cannabis induzierter und schizophrener Psychose gefunden.

#### **4.1.4 Einfluss des Cannabiskonsums auf Verlauf und Psychopathologie der Schizophrenie**

Cannabiskonsum hat offenbar nicht nur Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens schizophrener Störungen und möglicherweise den Zeitpunkt des Krankheitsbeginns (*siehe Kap. 4.1.2*). Es ist zudem sehr wahrscheinlich, dass Cannabiskonsum auf den Verlauf und das klinische Bild der schizophrenen Psychose nachhaltig Einfluss nimmt.

Bzgl. der Zusammenhänge zwischen Cannabiskonsum und dem Langzeitverlauf der Schizophrenie zeigen nahezu alle Untersuchungen Hinweise auf mehr psychotische Rückfälle, häufigere notfallmäßige Vorstellungen und stationäre Aufnahmen und insgesamt einen chronischeren Krankheitsverlauf bei entsprechendem Missbrauchsverhalten (*Degenhardt, 2003; Grech, van Os, Jones, Lewis & Murray, 2005; Hides, Dawe, Kavanagh & Young, 2006*). Als Ursachen hierfür werden nicht nur die psychomimetischen Effekte von Cannabis, sondern auch die möglicherweise bei dieser Subgruppe gefundene schlechtere Compliance bzgl. medikamentöser bzw. insgesamt von Behandlung diskutiert (*Margolese, Malchy, Negrete, Tempier & Gill, 2004; Gouzoulis-Mayfrank, 2007*). In der Studie von *Hides et al. (2005)* zeigte sich der schlechtere Verlauf bei schizophrenen Cannabiskonsumenten allerdings trotz Kontrolle der Medikamenten-Adhärenz. In dieser sowie einer Studie von *Linszen, Dingemans & Lenior (1994)* erwies sich der Cannabismissbrauch als stärkster Prädiktor für psychotische Rückfälle.

Hinsichtlich der Auswirkungen des Cannabiskonsums auf die Psychopathologie schizophrener Störungen existiert eine Vielzahl von Studien mit unterschiedlichen, z.T. gegensätzlichen Erkenntnissen. Häufig wurde hierbei eine stärker ausgeprägte Positiv- und geringere Negativsymptomatik bei Cannabiskonsum gefunden (*Bersani, Orlandi, Kotzalidis & Pancheri, 2002; Grech, 2005; Johns, 2001*). Eine Studie von *Peralta & Cuesta (1992)* fand unter Verwendung der Psychopathologieerhebungsbögen 'Andreasen's Scales for the Assessment of Positive and Negative Symptoms' (SAPS und SANS) signifikante Unterschiede bei der SANS, nicht aber bei der SAPS. Andere Studien zeigten eine Aggravation von Positiv- **und** Negativsymptomatik (*Verdoux, Sorbara, Gindre, Swendsen & van Os, 2003; Margolese et al, 2004*). Interessant - wenn auch ethisch diskussionswürdig - sind in diesem



Zusammenhang aber auch experimentelle Studien, bei denen zumeist stabil medizierten Schizophrenen akut Cannabis gegeben bzw. intravenös zugeführt wurde. Diese zeigten wie erwartet eine kurzfristige Zunahme an psychotischer Positiv- wie Negativsymptomatik, aber keine Auslösung eines schizophrenietyptischen Rezidivs bzw. eine längerfristige Symptomatik (*D'Souza, Abi-Saab, Madonick, Forselius-Bielen, Doersch et al., 2005*), wie dies in früheren Studien ebenfalls für Gaben von Amphetaminen bei Schizophrenen gezeigt werden konnte (*Lieberman, Kane & Alvir, 1987*). D.h. Schizophrene können offensichtlich ebenfalls transiente Cannabis-bedingte psychotische Episoden erleben.

Auch bzgl. der affektiv-depressiven Symptomatik der Schizophrenie insbesondere im Sinne von Antriebsdefizit und Anhedonie, die im Allgemeinen der Negativsymptomatik zugerechnet werden, sind gegensätzliche Befunde zu verzeichnen. Ältere Studien zeigen durchaus Verbesserungen depressiver Symptome bei Psychotikern nach kurzfristigem Cannabiskonsum (*Peralta et al., 1992; Leweke et al., 2004*), aktuellere Untersuchungen heben den längerfristig depressionsverstärkenden Effekt von Cannabiskonsum hervor (*Bovasso, 2001; Margolese et al., 2004*).

Schließlich zeigt sich das gleiche Bild bei der Frage der Reaktion auf neuroleptische Behandlung. Z.T. wurde berichtet, dass komorbide schizophrene Patienten eher Neuroleptika-Nonresponder seien (*Green, Tohen, Hamer, Strakowski, Lieberman et al., 2004*), z.T. wiederum zeigten andere Studien, dass diese genauso gut, z.T. sogar mit höherer Remissionsrate auf diese Medikamente reagieren (*Rottanburg et al., 1982; Sevy, Robinson, Holloway, Alvir, Woerner et al., 2001*).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass Cannabiskonsum bei (manifest) schizophrenen Patienten im Wesentlichen einen aggravierenden Einfluss auf die klinische Symptomatik und den Verlauf der Erkrankung ausübt. In psychopathologischer Hinsicht zeigen sich insgesamt aber keine spezifischen Symptomcluster, die einer spezifischeren diagnostischen Zuordnung dienlich wären, so dass im Hinblick auf die Fragestellung dieser Arbeit die Notwendigkeit der Einbeziehung anderer als psychopathologischer Methoden in die Differentialdiagnostik nochmals unterstrichen werden muss.

## 4.2 Neurobiologische Studien, Befunde und Theorien

Neurobiologische Befunde und Modellvorstellungen haben - gerade in den letzten Jahren - die Erkenntnisse über den Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und Psychosen erheblich erweitert. In den meisten Bereichen können die entsprechenden Erkenntnisse allerdings erst als vorläufig angesehen werden, da Replikationen oft noch fehlen und einige Forschungsansätze auch nicht weiter verfolgt wurden. Zudem fehlt es weitgehend an aufeinander bezogenen bzw. koordinierten Forschungsbemühungen.

Inhaltlich ranken sich die Forschungsansätze um die 'Klassiker' der Neurobiologie 'genetische Einflüsse', 'neuroplastische und -physiologische Besonderheiten' einschließlich 'Neurotransmission'; spezielle Bedeutung hat dabei die Klärung der Rolle des Endocannabinoidsystems für die Entwicklung der Schizophrenie erlangt.

#### 4.2.1 Der Einfluss genetischer Variablen

Zur Beantwortung der Frage, warum nur ein bestimmter (zum Glück kleinerer) Prozentsatz selbst der exzessiven Cannabiskonsumenten psychotische Symptome bzw. Störungen zeigen, wurden im Zuge der Erkenntnisse um die Bedeutung einzelner Genvarianten für die Entwicklung der Schizophrenie entsprechende genetische Studien auch bei komorbiden Probanden durchgeführt. Allerdings ist der diesbezügliche Forschungsstand von widersprüchlichen Ergebnissen und fehlenden Replikationen gekennzeichnet.

Der Nachweis genetischer Einflüsse auf die Assoziation von Cannabiskonsum und Psychosen generell konnte z.B. in der '**Edinburgh high-risk study**' erbracht werden; hier konnte gezeigt werden, dass regelmäßiger Cannabiskonsum bei Individuen mit einer ausgeprägten Familienanamnese hinsichtlich Psychosen sechsfach häufiger zu Psychosen führt als bei Individuen mit leerer Familienanamnese (*Miller, Lawrie, Hodges, Clafferty, Cosway et al., 2001*). Von besonderer Bedeutung für die aktuelle Sichtweise des Einflusses genetischer Faktoren bei Komorbidität ist die Studie von *Caspi, Moffit, Cannon, McClay, Murray et al. (2005)*, die im Rahmen der **Dunedin-Studie** (*siehe Kap. 4.1.2*) einen moderierenden Einfluss des Catechol-O-Methyl-transferase(COMT) - Gens (*siehe Kap. 2.2.3*) auf die Assoziation zwischen Cannabiskonsum und Psychose feststellten. Im Rahmen dieser Langzeituntersuchung wiesen Träger der Valin-Variante dieses Gens eine signifikant größere Wahrscheinlichkeit auf, unter Cannabiskonsum psychotische Symptome und eine schizophrene Psychose zu entwickeln. Individuen mit einer homozygoten Methionin-Variante dieses Gens zeigten kein erhöhtes Risiko von psychotischen Reaktionen bzw. Schizophrenie nach juvenilem Cannabiskonsum (*siehe Abbildung 4.3*). Die Autoren interpretierten dies im Sinne einer Gen-Umwelt-Interaktion bzgl. der Assoziation von Cannabis und Psychose, d.h. dass die Suszeptibilitätsgene der Schizophrenie die Vulnerabilität bzgl. pathogener Umwelteinflüsse wie Cannabiskonsum erhöhen.

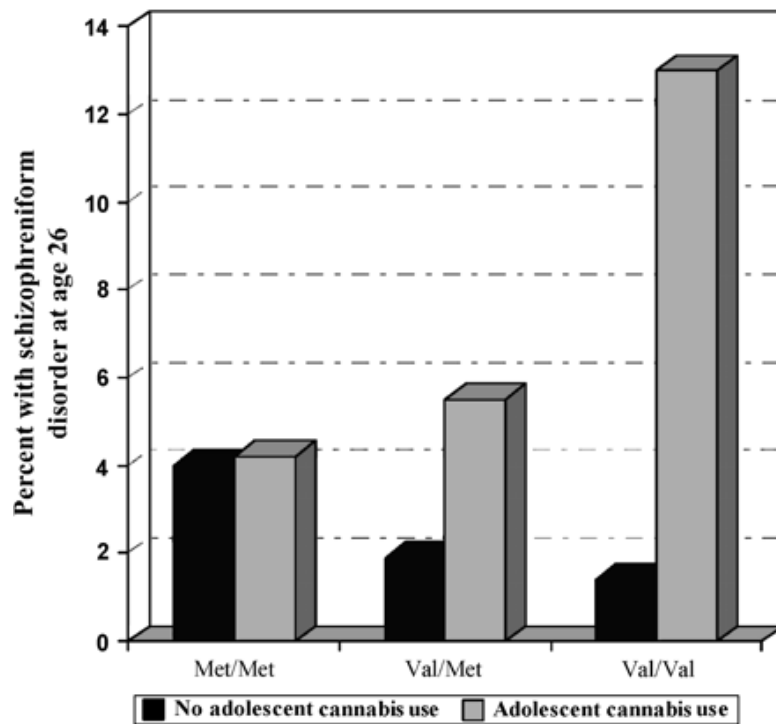
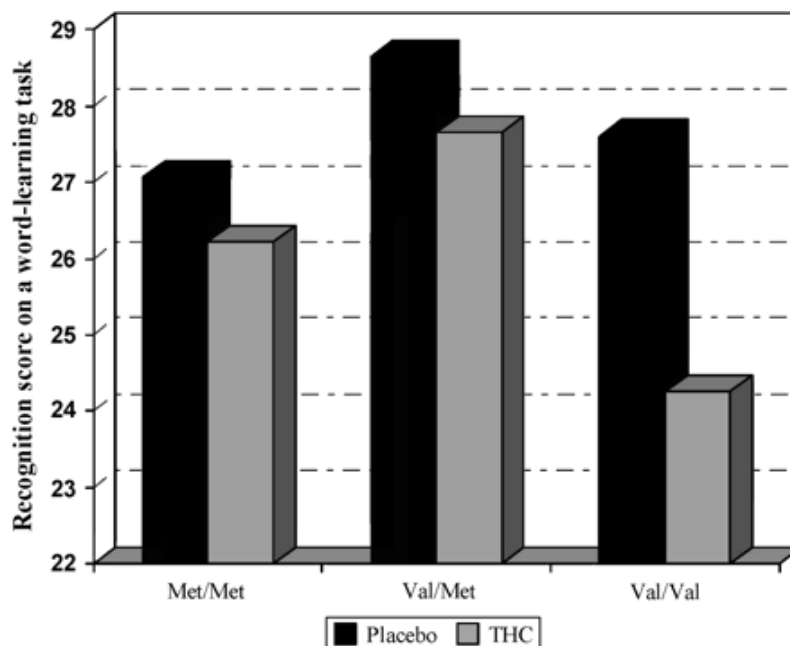


Abbildung 4.3: Einfluss des funktionalen Val158Met Polymorphismus des Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Gens und juvenilem Cannabiskonsums auf die Entwicklung einer Schizophrenie (aus Henquet, Di Forti, Morrison, Kuepper & Murray, 2008)

Zwar konnten Zammit, Spurlock, Williams, Norton, Williams *et al.* (2007) diese Befunde in ihrer Studie nicht replizieren - es fanden sich keine Interaktionseffekte der COMT-Genvarianten -, was seine Erklärung aber möglicherweise in den allgemein niedrigen Prävalenzen für die Komorbidität Cannabis und Psychose und damit niedriger statistischer Power finden könnte.

Henquet *et al.* (2008) gehen in ihrem aktuellen Review zwar von einem "Gene-Environment Interplay" zwischen Cannabis und Psychose aus, betonen allerdings angesichts der widersprüchlichen Befunde, dass multiple Variationen zwischen vielen Genen eher als ein **einzelner** genetischer Polymorphismus gemeinsam mit anderen Umwelteinflüssen wie z.B. Stress das Psychoserisiko unter Cannabiskonsum beeinflussen. Als möglichen vermittelnden Faktor haben die Autoren eine besondere Sensitivität für kognitive Effekte des THC-Konsums vorgeschlagen und entsprechend untersucht (Henquet, Rosa, Krabbendam, Papiol, Faans *et al.*, 2006). Die generelle Schwächung der kognitiven Funktionen, insbesondere von Gedächtnis und Aufmerksamkeit (siehe Kap. 5) zeigte sich beim Val/Val-Genotyp des COMT-Gens am ausgeprägtesten (siehe Abbildung 4.4). Dementsprechend könnte eine genetisch bedingte Veränderung der dopaminergen Transmission (verursacht durch den Polymorphismus des COMT-Gens, siehe Kap. 2.2.3) die Sensitivität für die kognitiven Effekte des THC erhöhen und beides zusammengekommen wiederum die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer schizophrenen Psychose beeinflussen.

Abbildung 4.4: Einfluss des funktionalen Val158Met Polymorphismus des Catechol-O-Methyltransferase (COMT) -Gens auf kognitive Effekte (hier Wort-Lern-Aufgabe) des THC-Konsums (aus *Henquet et al., 2008*)



Im Rahmen der Hypothesen zur Bedeutung des Endocannabinoidsystems für die Entwicklung der Schizophrenie (*siehe Kap. 4.2.3*) erfolgten genetische Studien auch am CNR1-Gen, das für den CB<sub>1</sub>-Rezeptor kodiert. Dieses Gen ist zum einen lokalisiert in einem chromosomalen Bereich (6q14-q15), der auch als 'Schizophrenia 5 locus' diskutiert wird (*Cao, Martinez, Zhang, Sanders, Badner et al., 1997*). Zum anderen fanden *Ujike, Takaki, Nakata, Tanaka, Takeda et al. (2002)* einen Polymorphismus des CNR1-Gens (der sog. AAT-triplet-repeat-Polymorphismus) assoziiert mit Schizophrenie, insbesondere bei der Gruppe mit einem hebephrenen Untertyp. Bei diesen zeigte sich die Rate für eine Ausprägung des Polymorphismus (das '9-Repeats'-Allel) signifikant erhöht, für eine andere (das '17-Repeats'-Allel) (noch stärker) erniedrigt. Angesichts einer gewissen Ähnlichkeit sowohl des 'amotivationalen Syndroms' nach langjährigem Cannabismissbrauch als auch der hebephrenen Symptomatik mit der Negativsymptomatik der Schizophrenie äußern die Autoren die Vermutung, dass erhöhte Aktivität der Endocannabinoide an der Ausprägung der negativen Symptome beteiligt sein könnte (*Ujike & Morita, 2004*). Diskutiert wird in diesem Zusammenhang auch die Möglichkeit, ob sich eine gefundene Assoziation von (AAT)<sub>n</sub>-Polymorphismus und einer spezifischen Sensitivität für Cannabis indirekt in dem Sinne auswirkt, dass Träger dieser Genvariante eine ausgeprägtere Wirkung beim Konsum zeigen und so gefährdeter hinsichtlich der Auslösung psychotischer Symptome sind (*Dervaux, Goldberger, Laqueille & Krebs, 2004*). Hier würde also eine Vulnerabilität für Cannabis (und nicht für Schizophrenie) die entscheidende Disposition für die Psychoseauslösung darstellen und mit der Exposition, dem Cannabiskonsum, die kausalen Faktoren für die Psychoseauslösung bilden. Das Letztgenannte könnte u.U. die Unterschiedlichkeit der

Verläufe der drogeninduzierten und schizophrenen Psychosen insbesondere bei anhaltender Cannabisabstinenz erklären.

#### 4.2.2 Neuroplastische, -chemische und pathophysiologische Aspekte

Erkenntnisse zu substanz- bzw. krankheitsspezifischen neuroplastischen bzw. pathophysiologischen Prozessen, die mit Cannabismissbrauch und/oder der Schizophrenie verbunden sind (und die z.T. über die allgemein mit Sucht verbundenen neuropathologischen bzw. pathophysiologischen Veränderungen hinausgehen), haben zu einigen sehr bedeutsamen Hypothesen bzw. Theorien des Zusammenhangs zwischen Cannabiskonsum und Psychosen geführt und zu weiterer Forschung angeregt.

Die wichtigste sich auf neuroplastische Veränderungen gründende Theorie ist das **Modell der Psychoseinduktion** durch fortwährenden Cannabismissbrauch, die für die Psychoseauslösung ein dem Phänomen der Toleranzbildung im Prinzip gegensätzliches Modell vorschlägt. Mit diesem Modell ist zunächst gemeint, dass durch den Konsum der Substanz Psychosen 'de novo' induziert oder 'ausgeklint' werden, die im Folgenden auch ohne Fortsetzung des Konsums den weiteren Verlauf einer (gfs. schizophrenen) Psychose nehmen. Als Wirkmechanismus für diese Psychoseinduktion wird das aus dem tierexperimentellen Bereich bekannte Phänomen des 'kindling' vorgeschlagen, das der in Kap. 3.2.1.1 erläuterten Sensitivierung durchaus ähnlich ist: Bei wiederholter gleichdosierter Applikation eines Stimulans kommt es zu einer Verstärkung der behavioralen oder auch elektrophysiologischen Antwort (*Gouzoulis-Mayfrank, 2007; Mueser, Drake & Wallach, 1998; Lieberman, Kinon & Loebel, 1990*). Dementsprechend würde ein wiederholter Cannabiskonsum aufgrund der Sensitivierung zu einer höheren Wahrscheinlichkeit, psychotische Symptome zu entwickeln, führen, indem - als Ergebnis entsprechender neuroplastischer Prozesse - in niedrigerer Dosierung gleiche Wirkungen und bei gleichbleibender Dosierung stärkere Wirkungen ausgelöst werden. Die Auslösung psychotischer Symptome durch Cannabiskonsum unterliegt gemäß dieser Modellvorstellung **nicht** der Toleranzbildung, zumal es sich bei der so verstandenen Cannabis-induzierten Psychose nicht primär um toxisch-halluzinatorische Phänomene - also Rauschwirkung - handelt, sondern ein eigenständiges psychotisches Syndrom durch den Cannabiskonsum gewissermaßen 'angestoßen' wird. D.h. bzgl. der Rauschwirkung wird ein Toleranz-, bzgl. der psychotischen Wirkung des Cannabis ein 'kindling'-Phänomen angenommen.

Auch in dem 'Modell der gemeinsamen ätiologischen Faktoren' oder auch '**primary addiction hypothesis**' der Komorbidität von Psychose und Sucht spielen neuropathologische bzw. -plastische Faktoren eine entscheidende ätiologische Rolle. Grundlegend für diese Theorie ist die Annahme, dass die erhöhte Anfälligkeit Schizophrener für abhängiges Verhalten auf den Einfluss der Neuropathologie der Schizophrenie zurückzuführen ist. Nach Ansicht der Autoren dieser Hypothese berührt die Schizophrenie u.a. die neuronalen Regelkreise, die drogenbezogene Belohnung und Verstärkung vermitteln (*siehe Kap. 3.2.1*). Speziell ist aufgrund der bei Schizophrenie bekannten Auffälligkeiten im Bereich des

Hippocampus und vor allem des präfrontalen Kortex (*siehe Kap. 2.2.1*) die für die Reaktion auf Belohnungsreize zentrale Integration der dopaminergen und glutamatergen Signale im Nucleus accumbens (*siehe Kap. 3.2.1.2*) beeinträchtigt. So würde sich - auch ohne vorherige Drogenexposition - der positive Verstärkungseffekt von Drogen intensivieren und die inhibitorische Kontrolle über Drogensuchverhalten vermindern (*Chambers et al., 2001*). In diesem Sinne entwickeln schizophrene Patienten eine Affinität für abhängiges Verhalten parallel und in vielen Fällen unabhängig von ihren (Psychose-) Symptomen (*siehe Abbildung 4.5*).

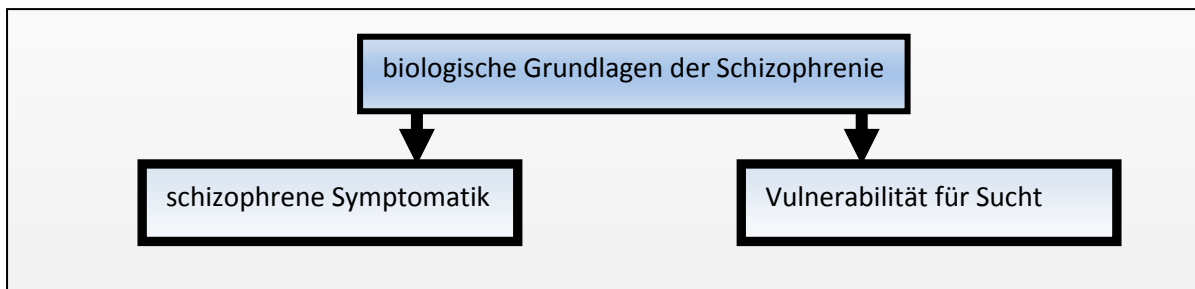


Abbildung 4.5: Schematische Darstellung der 'primary addiction hypothesis' nach *Chambers et al. (2001)*

Über diese neurobiologischen Modelle von Cannabiskonsum und Psychose hinaus existieren einige Befunde zu spezifischen neuropathologischen bzw. -physiologischen Veränderungen bei komorbiden Probanden. So fanden *Rais, Cahn, Van Haren, Schnack, Caspers et al. (2008)* einen deutlich verstärkten Volumenverlust des Gehirns im lateralen und Bereich des dritten Ventrikels ebenso wie eine Verminderung an grauer Substanz bei schizophrenen Patienten mit Cannabismissbrauch im Vergleich zu Schizophrenen ohne Konsum von Cannabis. Da diese für die Schizophrenie einschlägigen neuropathologischen Veränderungen (*siehe Kap. 2.2.1*) bei Cannabiskonsumenten bzw. -abhängigen ohne Schizophrenie nicht zu finden sind (*siehe Kap. 3.2.2.3*), nehmen die Autoren an, dass Cannabiskonsum eine vorbestehende Vulnerabilität für Volumenveränderungen bei Schizophrenen verstärkt und so auch die (allerdings nur zum Teil) gefundene schlechtere Prognose von Cannabis konsumierenden Schizophrenen (*siehe Kap. 4.1.4*) mit verursacht.

Die Forschungsgruppe um *Jockers-Scherübl* hat aufgrund von Untersuchungen der sog. Neurotrophine '**nerve growth factor**' (NGF) und '**brain-derived neurotrophic factor**' (BDNF) bei medikamentennaiven Schizophrenen mit und ohne Cannabiskonsum die Hypothese entwickelt, dass ein durch die schizophrene Entwicklungsstörung vorgeschädigtes Gehirn auf toxische Einflüsse wesentlich sensibler reagiert und sich bei Schizophrenen (chronischer) Cannabiskonsum neurotoxisch in den Bereichen des Hirns im Sinne einer Ausweitung der Schädigung ('further injury') auswirkt, die durch die schizophrene Entwicklungsstörung ohnehin vorgeschädigt sind (bes. Hippocampus und frontaler Kortex). Als Beleg hierfür führen die Autoren Studien an, die zeigen, dass es bei schizophrenen Probanden mit erheblichem Cannabiskonsum zu einer ausgeprägten Steigerung der Ausschüttung der beiden Neurotrophine kommt, bei Schizophrenen ohne Cannabiskonsum, Cannabiskonsumenten ohne psychotische Störung und Gesunden unter akutem Cannabiskonsum zeigte sich diese Steigerung nicht (*Jockers-Scherübl, Matthies, Danker-*

Hopfe, Lang, Mahlberg et al., 2003; Jockers-Scherübl, Danker-Hopfe, Mahlberg, Selig, Rentzsch et al., 2004). Es bleibt jedoch unklar, ob es sich bei dem von dieser Forschungsgruppe gefundenen Zusammenhang um einen für die Schizophrenie spezifischen handelt und ob die verstärkte Ausschüttung der genannten Neurotrophine tatsächlich für eine **Schädigung** des ZNS spricht, da es auch unter anderen Einflüssen (z.B. Gabe von Antidepressiva, Sport) zu einer verstärkten BDNF-Ausschüttung kommt. Möglicherweise spielt eine (bei den nicht Cannabis konsumierenden Schizophrenen möglicherweise stärkere) depressive Symptomatik eine Rolle hierbei, da es auch bei Vorliegen einer Depression zu einem Abfall der BDNF-Serum-Konzentrationen kommt (Karege, Perret, Bondolfi, Schwald, Bertschy et al., 2002; Shimizu, Hashimoto, Okamura, Koike, Komatsu et al., 2003).

Aufgrund der Beobachtung vorübergehender schizophrenieformer psychotischer Symptome bei Cannabiskonsum besteht seit einigen Jahren der Ansatz zur Erforschung einer **Cannabinoid-Modell-Pschose**. Ein solcher Ansatz existiert seit längerem für andere Substanzen einschließlich Dopaminstimulantien (Amphetamine), Serotonin-Agonisten (LSD und Psilocybin) sowie Glutamat-Antagonisten (Ketamin) (D'Souza et al., 2004; Gouzoulis-Mayfrank, 2008). In experimentellen Studien mit gesunden Probanden mit oraler Gabe von  $\Delta_9$ -THC entsprechen die psychischen Effekte in der Regel den subpsychotischen Phänomenen des szenetypischen Cannabiskonsums (siehe Kap. 3.2.2.3), bei intravenöser und damit deutlich höheren Plasmaspiegeln innerhalb weniger Minuten konnten in placebokontrollierten Doppelblindstudien paranoide Umdeutungen der experimentellen Situation, Ich-Störungen, starke Veränderungen der akustischen Wahrnehmung, Desorganisiertheit, Gedankenabreißen, assoziative Lockerung und Agitiertheit nachgewiesen werden. Bei schizophrenen Probanden führte eine i.-v.-Gabe von THC zu einer kurzfristigen Zunahme von Positiv- wie Negativsymptomatik (siehe Kap. 4.1.4), so dass insgesamt davon ausgegangen wird, dass der  $\Delta_9$ -THC-Rausch als Psychosemodell angesehen werden kann (Gouzoulis-Mayfrank, 2008). Qualitativ und quantitativ ist das THC-Psychosemodell dem des Ketamins bzw. Psilocybins sehr ähnlich, was auf die besondere Rolle des glutamatergen Neurotransmittersystems hinweist, das für die Neuropathologie der Schizophrenie (NMDA-Theorie, siehe Kap. 2.2.2) von spezifischer Bedeutung ist. Die Aktivierung von CB<sub>1</sub>-Rezeptoren führt aufgrund der verminderten Transmitterausschüttung u.a. zu einer Funktionsminderung bzw. -beeinträchtigung der glutamatergen Pyramidenzellen, die u.a. GABAerge Interneurone im mesolimbischen und mesokortikalen System steuern. Die verminderte Aktivierung der GABAergen Interneurone führt wiederum zu einer verminderten Hemmung auf Dopaminneurone bzw. im Effekt zu einer Verstärkung der Dopaminfreisetzung in diesem Areal, wie es für die Entstehung produktiv-psychotischer Symptome so angenommen wird (siehe Kap. 2.2.2). Gleichzeitig hemmt THC die Dopamin-Aufnahme und den Dopamin-Transporter-Mechanismus, was die dopaminerge Überaktivität im mesokortikolimbischen System noch verstärkt (D'Souza et al., 2004; Gouzoulis-Mayfrank, 2008).

Die durch THC verursachte Reduzierung der GABAergen Hemmung wird für eine erhöhte Erregbarkeit der (glutamatergen) Pyramidenzellen u.a. im Hippocampus verantwortlich gemacht, was in gewissem Sinn dem Phänomen der Exzitoxizität (siehe Kap. 2.2.2) vergleichbar sein könnte. Die Übererregung führt in der Folge u.a. zu Störungen der Synchronisation der Pyramidenzellenaktivität bzw. der entsprechenden synchronen

Oszillationen im Gamma-Rhythmus, die bei der Zusammenführung sensorischer Wahrnehmung und kognitiver Prozesse eine wichtige Rolle spielen. Deren Störung liegt wahrscheinlich psychotischen Symptome zugrunde (*D'Souza et al., 2004*) (siehe Kap. 2.3.3.2). Als Verursachungsmodell für Psychosen wäre über diesen Mechanismus ebenfalls ein 'kindling'-Prozess denkbar, d.h. dass es durch wiederholten Cannabiskonsum zu einer Schwächung der synchronisierten Pyramidenzellenaktivität und schließlich zu einer Störung z.B. unter emotionaler Erregung kommen kann, auch ohne dass (erneuter) akuter Cannabiskonsum vorliegen muss (*Gouzoulis-Mayfrank, 2007*).

### 4.2.3 Der Zusammenhang von Endocannabinoidsystem und Psychosen

Zusätzlich zu der Rolle der Cannabisexposition bei der (Mit-)Verursachung von Psychosen bzw. der Schizophrenie - von *D'Souza (2007)* als exogene Hypothese des Zusammenhangs von Cannabis und Psychose bezeichnet - existieren eine Reihe von Belegen, dass das Endocannabinoidsystem an der Entstehung bzw. dem Verlauf der Schizophrenie beteiligt sein könnte, ohne dass hierbei primär eine Cannabisexposition erforderlich wäre (die sog. endogene Hypothese des Zusammenhangs von Cannabis und Psychose). Die entsprechenden genetischen Befunde hierzu wurden in Kap. 4.2.1 referiert.

Da die Ausschüttung von Endocannabinoiden im ZNS modulierenden Einfluss auf fast alle Neurotransmittersysteme einschließlich der für die Schizophrenie bedeutsamen hat, lag die Vermutung nahe, dass eine Imbalance des körpereigenen Cannabinoid-Systems zumindest teilweise mit der Expression psychotischer Symptome verbunden ist. *Leweke, Guiffrida, Wurster, Emrich & Piomelli (1999b)* fanden bei Neuroleptika-naiven Schizophrenen erhöhte Spiegel an Anandamid in der Cerebrospinalflüssigkeit im Vergleich mit Nicht-Schizophrenen, interpretiert als Ausdruck einer Imbalance im Endocannabinoidsystem. Das Ergebnis konnte von der gleichen Forschergruppe repliziert werden einschließlich des Nachweises einer inversen Korrelation der Anandamid-Spiegel mit dem Ausmaß psychotischer Symptome (*Leweke et al., 2004*). Erhöhte Anandamid-Spiegel fanden sich zudem nicht bei mit Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptorblockern behandelten Schizophrenen. Dementsprechend wird die Erhöhung der endogenen Anandamid-Ausschüttung derzeit als kompensatorischer protektiver Mechanismus bei beginnender Psychose diskutiert. Dazu passend gingen prodromale Patienten mit höheren Anandamid-Konzentrationen seltener in eine Schizophrenie innerhalb eines Beobachtungszeitraums von 3 ½ Jahren über. Dieser protektive Mechanismus wird vermutlich durch einen exogenen Cannabiskonsum negativ beeinflusst. So weisen akut psychotische Patienten mit höherem Cannabiskonsum in der Vorgeschichte signifikant niedrigere Anandamid-Level auf (*Leweke & Koethe, 2008; Wobrock, 2009*).

*Dean, Sundram, Bradbury, Scarr & Copolov (2001)* fanden darüber hinaus in post-mortem Untersuchungen Erhöhungen der Dichte der CB<sub>1</sub>-Rezeptoren im dorsolateralen präfrontalen Kortex assoziiert mit Schizophrenie unabhängig von Cannabiskonsum. Bei Probanden mit Cannabiskonsum zeigten sich entsprechende Veränderungen nicht bzw. eher eine generelle Herunterregulierung der CB<sub>1</sub>-Rezeptoren, was von den Autoren im Sinne einer spezifischen



Rolle der CB<sub>1</sub>-Rezeptoren im dorsolateralen präfrontalen Kortex für die schizophrene Störung - auch unabhängig von Cannabiskonsum - interpretiert wurde.

*Monderrubio, Solowij, Meyer & Turner (2006)* fanden bei schizophrenen Probanden mit anamnestischem Cannabiskonsum im Gegensatz zu Cannabis-naiven schizophrenen Patienten einen inversen Zusammenhang zwischen dem Niveau an erlebtem Stress und dem gemessenen Level der Arachidonsäure und anderen Vorläufersubstanzen der Endocannabinoide. Die Autoren vermuten in Anlehnung an die Befunde von *Hill et al. (2005)* über die Funktion des Endocannabinoidsystems bei kognitiven Prozessen im Rahmen der Stressbewältigung (siehe Kap. 3.2.2.2), dass es bei Schizophrenen durch den Cannabiskonsum zu einer Herunterregulierung des Endocannabinoidsystems kommt. Dies erlaubt in Stresssituationen nicht mehr ausreichend kognitive Flexibilität bzw. führt zu kognitiven Defiziten, die denen bei der Schizophrenie auftretenden durchaus entsprechen könnten. So könnte der Cannabiskonsum über die Schwächung des Endocannabinoidsystems eine spezifische Anfälligkeit für das Auftreten kognitiver Defizite zur Folge haben, wofür auch die entsprechenden Ergebnisse der Forschung zur Beeinflussung der Kognition bei der Cannabinoid-Modell-Psychose sprechen könnten (*Gouzoulis-Mayfrank, 2008*).

Diese Hypothese könnte im Übrigen auch den berichteten Befund und die klinische Erfahrung erklären, dass sich Cannabiskonsum bei Schizophrenen positiv auf Negativsymptome auswirkt und - wie bei nicht psychotischen Konsumenten auch - die Stresstoleranz erhöht. Jenseits der affektiven Wirkungen von Cannabis könnte bei chronischen Usern der Konsum zu einer Wiederherstellung der genannten Funktionen des Endocannabinoidsystems führen.

*Fernandez-Espejo, Viveros, Nunez, Elllenbroek & Rodriguez de Fonseca (2009)* kommen in ihrem aktuellen Review insgesamt zu dem Ergebnis, dass eine 'Cannabinoid-Hypothese' in die neurobiologischen Modelle der Schizophrenie integriert werden kann. Auch *Müller-Vahl & Emrich (2008)* halten es aufgrund der einschlägigen Befunde für gerechtfertigt anzunehmen, dass - zumindest bei einer Subgruppe von Patienten - Veränderungen des Endocannabinoidsystems an der Pathogenese der Schizophrenie beteiligt sind.

Nicht zuletzt aufgrund des genannten Befundes von *Dean et al. (2001)* kommen *Leweke et al. (2004)* zu dem Schluss, dass die Rolle des endogenen und exogenen Cannabis bzgl. der Verursachung/Auslösung von Psychosen differenziert betrachtet werden muss. Zum einen spielen Störungen des Endocannabinoid-Systems möglicherweise eine pathogene Rolle bei der Schizophrenie, und zwar mehr oder weniger **unabhängig** von vorherigem Cannabiskonsum. Zum anderen werden Cannabis assoziierte schizophrenieforme Psychosen dosis- und applikationsabhängig durch exogenen Cannabiseinfluss ausgelöst und wirken psychotisch vermutlich über eine Störung der Balance der Transmittersysteme einschließlich des dopaminergen. Inwiefern für diese Psychosen eine Vulnerabilität für Schizophrenie oder schizophrenieformes psychotisches Erleben Voraussetzung ist, muss als ungeklärt gelten.

Diese Einschätzung stellte im Übrigen die Grundlage für die Entwicklung der Hauptfragestellung dieser Arbeit dar, die sich zudem aus der klinischen Erfahrung zweier abgrenzbarer Psychoseformen in Zusammenhang mit Cannabiskonsum ergab, bei denen der Cannabiskonsum offensichtlich jeweils einen unterschiedlichen Stellenwert hat bzw. in

unterschiedlichem Maße zur Entwicklung der Psychose beiträgt. In diesem Zusammenhang ist die Einschätzung von *Hall & Degenhardt (2004)*, zwei der prominentesten Skeptiker bzgl. der Existenz einer 'Cannabis-Psychose', interessant, dass wenn eine solche ('rein' Cannabis-induzierte) Psychose existieren sollte, diese nur unter sehr hohen Dosierungen und extrem langen Konsumzeiten auftreten würde. Genau dies scheint die Realität heutigen Cannabiskonsums vieler Jugendlicher und Erwachsener zu sein, so dass die in der Einleitung genannte klinische Entwicklung hinsichtlich des vermehrten Auftretens komorbider psychotischer Störungen, die nach Auffassung des Autors dieser Studie keineswegs alle schizophrener Natur sind, eintreten konnte.

### 4.3 Neuropsychologische Befunde und Theorieansätze

Neuropsychologische Instrumente wurden bei Untersuchungen mit komorbiden 'Cannabis & Psychose'-Probanden erst in den letzten Jahren vermehrt eingesetzt bzw. finden sich insgesamt nur relativ wenige entsprechende Studien, solche mit dem Ziel der Differenzierung zwischen Cannabis assoziierter und schizophrener Psychose wie in dieser Arbeit existieren nicht. Auch sind neuropsychologische Untersuchungen von Probanden mit toxischer oder drogeninduzierter Psychose nach Kenntnis des Autors bislang nicht durchgeführt worden.

Zu den Studien mit neuropsychologischen Untersuchungsparadigmen gehören Arbeiten zur 'Cannabinoid-Modell-Psychose' bzw. zum Zusammenhang von Endocannabinoidsystem und Schizophrenie und Studien mit Cannabis konsumierenden Schizophrenen. Darüber hinaus wurden neuropsychologische Befunde bei Vergleichen der neurokognitiven Wirkungen des Cannabiskonsums mit den (kognitiven) Auswirkungen der Schizophrenie auf diesem Gebiet herangezogen. Das Letztgenannte wird ausführlich in den nächsten Kapiteln behandelt, so dass an dieser Stelle im Wesentlichen nur kurz auf Schlussfolgerungen bzgl. des Zusammenhangs von Cannabiskonsum und Psychosen eingegangen wird.

*Emrich, Leweke & Schneider (1999)* verwendeten in einer Studie zur Überprüfung der Beteiligung des Endocannabinoidsystems an der Genese der Schizophrenie den binokulären Tiefeninversionstest (BDIT), ein neuropsychologisches Verfahren, das als Modell für illusionäre visuelle Wahrnehmungen gilt und mit dessen Hilfe nachgewiesen werden konnte, dass Schizophrene im akuten Zustand im Vergleich mit Gesunden mit größerer Wahrscheinlichkeit invertierte (konkave) Gesichter tatsächlich als solche erkennen. Diese 'bessere' Leistung wird als Ausdruck einer Wahrnehmungsbeeinträchtigung bei Schizophrenen angesehen, da Gesunde scheinbar unsinnige Wahrnehmungen wie ein konkaves, 'hohl' wirkendes Gesicht 'korrigieren' und aufgrund von Erfahrung als falsch verwerfen (*Schneider, Borsutzky, Seifert, Leweke, Huber et al., 2002*). Bei gesunden Probanden mit THC-Intoxikation zeigten sich ähnliche Beeinträchtigungen bei der binokulären Tiefeninversion wie bei Schizophrenen in der produktiven Psychose, so dass vergleichbare Wahrnehmungsstörungen bei beiden Gruppen und eine Dysfunktionalität des

Cannabinoidrezeptorsystems zumindest bei einem Subtyp endogener Psychosen angenommen wurden.

Auch *D'Souza et al. (2004)* untersuchten in der schon erwähnten Studie mit intravenös gegebenem  $\Delta^9$ -THC neuropsychologische Variablen einschließlich Wortflüssigkeit, Arbeitsgedächtnis, Vigilanz und Ablenkbarkeit, selektive Aufmerksamkeit und andere Gedächtnisfunktionen. Die Autoren konnten zeigen, dass akuter THC-Konsum zu kognitiven Beeinträchtigungen führen kann, die denen im Rahmen der Schizophrenie sehr ähnlich sind. Diese Befunde werden von den Autoren (ebenfalls) als Hinweis auf die Beteiligung des Endocannabinoidsystems an der Pathophysiologie der Schizophrenie angesehen.

*Gouzoulis-Mayfrank (2008)* kommt aufgrund der neuropsychologischen Befunde der 'Cannabinoid-Modell-Psychosen'-Forschung zu dem Ergebnis, dass das kognitive Profil dieser Modellpsychose demjenigen beim Ketamin, das als 'Glutamat-NMDA-Antagonisten-Modell' der Psychose den augenblicklichen Ätiologiemodellen der Schizophrenie (*siehe Kap.2.2.2*) am nächsten kommt, sehr ähnlich ist, was wiederum für eine Beteiligung des Endocannabinoidsystems an der Pathogenese der Schizophrenie sprechen könnte.

*Solowij & Michie (2007)* untersuchten in einem aufwendigen Review den Bezug des akuten bzw. chronischen Cannabiskonsums zu den kognitiven Endophänotypen der Schizophrenie (*siehe Kap. 2.2.3*). Tab. 4.1 enthält einen Überblick über die gefundenen Hinweise auf entsprechende Übereinstimmungen einschl. der Beteiligung des Endocannabinoidsystems. Auf einzelne Befunde hinsichtlich der in der Tabelle enthaltenen kognitiven Domänen Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis und Exekutivfunktionen wird - wie erwähnt - in den nächsten Kapiteln eingegangen.

Tab. 4.1: Tabellarische Zusammenfassung der Hinweise des Bezugs der Cannabiswirkungen und kognitiver Endophänotypen der Schizophrenie (aus *Solowij & Michie, 2007*)

<b>Table 1: Summary of the evidence linking cannabinoid function and effects to schizophrenia endophenotypes</b>				
Cognitive endophenotypes of schizophrenia	Measures	Evidence for impaired functioning in cannabis users?	Evidence for direct involvement of the eCB system from animal studies?	Neural substrates interacting with eCB system?
Pre-attentive or automatic	P50, PPI, MMN	P50, yes PPI, mixed MMN, NA	P50, NA PPI, yes MMN, NA	Yes ( $\alpha$ -7-nicotinic receptor, NMDA, PFC, hippocampus)
Inhibition	Response inhibition	Yes	NA	Yes (PFC, anterior cingulate, cerebellum)
Attention/working memory/dysexecutive	Sustained attention, working memory, executive function	Yes	Yes (includes interaction with dopamine and GABA)	Yes (PFC, anterior cingulate, orbitofrontal cortex, hippocampus, cerebellum)
Verbal memory	Verbal learning, declarative memory	Yes	NA	Yes (PFC, medial temporal cortex, hippocampus, cerebellum)
Eye movement control	Smooth pursuit, antisaccade, oculomotor disturbances	Mixed	NA	Yes (substantia nigra, PFC)

eCB = endogenous cannabinoid; GABA = gamma-aminobutyric acid; MMN = mismatch negativity; NA = not applicable or not available; NMDA = N-methyl-D-aspartate; PFC = prefrontal cortex; PPI = pre-pulse inhibition.

Die Autoren kommen aufgrund des hohen Übereinstimmungsgrades bzw. der 'Nähe' der kognitiven Endophänotypen der Schizophrenie mit den Wirkungen von Cannabiskonsum im neuropsychologischen Bereich zu dem Schluss, dass

"der Gebrauch von Cannabis zu kognitiven Defiziten führt, die von ähnlicher Natur wie die bei der Schizophrenie zu findenden sind, wenn auch in geringerem Ausmaß" (*ebd.*, S. 45).

Gerade das Letztgenannte macht im Hinblick auf die Fragestellung dieser Arbeit nach Ansicht des Referenten deutlich, dass jenseits einer wahrscheinlich bestehenden qualitativen Nähe der jeweiligen neuropsychologischen Auffälligkeiten eine quantitative Unterscheidung beider Störungen und vor allem eine Zuordnung der komorbiden Patienten zu einer der beiden Störungsgruppen dennoch möglich ist (bzw. dies entsprechend untersucht werden kann).

Der Forschungsstand hinsichtlich der Effekte akuten und/oder chronischen Cannabiskonsums auf die Leistungen schizophrener Probanden in neuropsychologischen Verfahren ist überwiegend von dem kontraintuitiven Ergebnis gekennzeichnet, dass schizophrene Probanden mit Cannabiskonsum im Vergleich zu solchen ohne entsprechenden Substanzkonsum in neuropsychologischen Verfahren signifikant besser abschneiden (*Stirling, Lewis, Hopkins & White, 2005; Coulston, Perdices & Tennant, 2007*), speziell auch im Bereich der Aufmerksamkeit und dem Arbeitsgedächtnis (*Schnell, Koethe, Daumann &*

Gouzoulis-Mayfrank, 2009). In ihrer Metaanalyse kommen Potvin, Joyal, Pelletier & Stip (2008) mit 23 inkludierten Studien mit 1807 Personen mit Schizophrenie zu dem Ergebnis, dass zusätzlicher Cannabiskonsum mit höherer Leistung in zentralen kognitiven Fähigkeiten, u.a. dem visuellen Gedächtnis verbunden ist. Die Gruppe um Hugdahl (Løberg & Hugdahl, 2009) hat in mehreren Studien ebenfalls Hinweise auf ein deutlich besseres Leistungsvermögen von Schizophrenen mit Cannabiskonsum in verschiedenen kognitiven Domänen gefunden (siehe Abbildung 4.6).

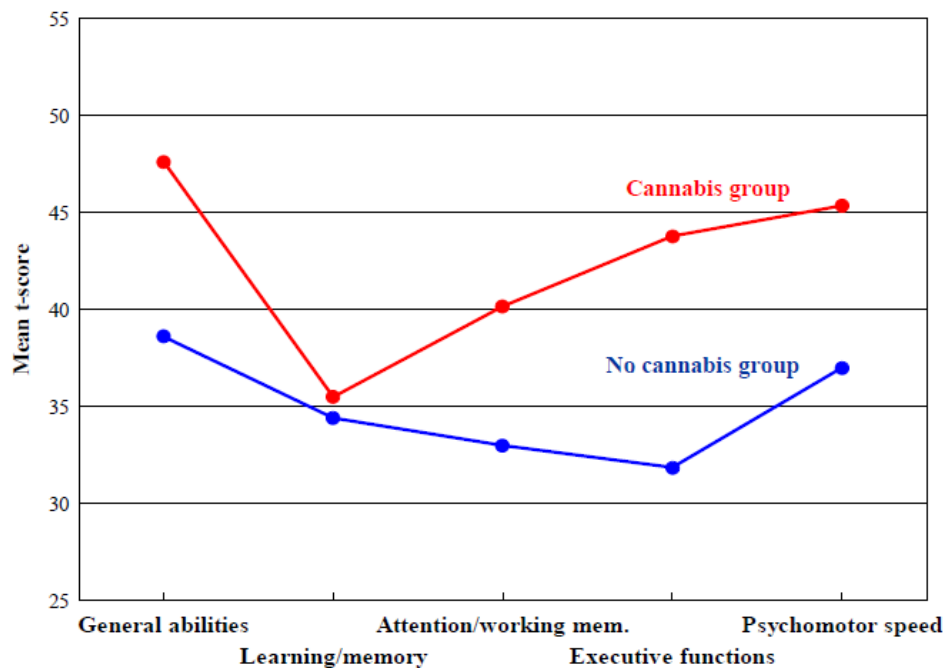


Abbildung 4.6: Kognitive Leistungsfähigkeit schizophrener Probanden mit und ohne Cannabiskonsum (aus Løberg & Hugdahl, 2009)

Tabelle 4.2 gibt einen Einblick in die Befundlage der Studien und ist vom Autor der vorliegenden Arbeit u.a. aus den Überblicksarbeiten von Coulston *et al.* (2007) und Løberg & Hugdahl (2009) erstellt worden.

Tabelle 4.2: Übersicht über Studien des Effekts von Cannabiskonsum auf neurokognitive Fähigkeiten bei Schizophrenen (*DLPFC-Verfahren=Verfahren mit Beteiligung des dorsolateralen präfrontalen Kortex, insbesondere Arbeitsgedächtnis und Exekutivfunktionen; OFC-Verfahren=Verfahren mit Beteiligung des orbitofrontalen Kortex, insbesondere aus dem Bereich Entscheidungsverhalten*)

<b>Autoren</b>	<b>N mit/ohne Cannabis</b>	<b>Diagnostische Charakteristika</b>	<b>Ergebnisse Neurokognition mit/ohne Cannabis</b>
Liraud & Verdoux, 2002	18/59	non-affektive Psychosen	minimale Unterschiede
Sevy et al., 2007	14/13	Schizophrenie + schizo-affektive Psychosen	keine Unterschiede
Coulston et al., 2007	44/15	Schizophrenie + schizo-affektive Psychosen	besser mit Cannabis
Jockers-Scherübl et al., 2007	19/20	Schizophrenie	besser mit Cannabis
Kumra et al., 2005	12/16	Schizophrenie + schizo-affektive Psychosen (Adoleszenten)	besser mit Cannabis
Løberg et al., 2009	13/13 13/16	akute schizophrene Psychosen	besser mit Cannabis
Schnell et al., 2009	35/34	Schizophrenie + schizo-affektive Psychosen	besser mit Cannabis
Stirling et al., 2005	26/37	Ersterkrankung Psychose	besser mit Cannabis
Mata et al., 2008	61/71	Ersterkrankung Schizophr.	ohne Unterschiede bei DLPFC-Verfahren, besser ohne Cannabis bei OFC-Verf.

Lediglich in der Studie von *D'Souza et al. (2005)* zeigten schizophrene Probanden, die ansonsten keine Produktivsymptomatik aufwiesen und mit einem D<sub>2</sub>-Rezeptorblocker behandelt wurden, unter intravenöser Gabe von  $\Delta^9$ -THC dieselben Auffälligkeiten im kognitiven Bereich wie gesunde Probanden in noch stärkerem Maße bzw. eine im Vergleich zu gesunden Probanden stärkere Sensitivität für die Effekte von THC auf Gedächtnis und Lernen.

In der Studie von *Mata, Rodriguez-Sanchez, Pelayo-Teran, Perez-Iglesias, Gonzalez-Blanch et al. (2008)* wurden bei Cannabis missbrauchenden Schizophrenen erstmals getrennt Verfahren angewendet, die entweder für den dorsolateralen präfrontalen oder den orbitofrontalen Kortex spezifisch sind, in diesem Fall Zahlennachsprechen rückwärts, Wortflüssigkeit und der 'Trail making test' sowie die Iowa Gambling Task. Hier zeigten sich die schizophrenen Probanden mit Cannabiskonsum im Vergleich zu Schizophrenen ohne Cannabiskonsum nicht besser oder schlechter in den für den dorsolateralen präfrontalen Kortex spezifischen Verfahren, wohl aber bei den für den orbitofrontalen Kortex relevanten, in denen sie signifikant schlechter abschnitten. Da Abhängigkeitserkrankte häufig Beeinträchtigungen im Bereich des orbitofrontalen Kortex zeigen (*siehe Kap. 3.2.1.3*), muss unklar bleiben, ob hier ein Effekt der Suchterkrankung vorliegt bzw. in welchem Zusammenhang die Beeinträchtigung mit der Schizophrenie bzw. substanzspezifischen Effekten steht. Von daher widerspricht das Ergebnis dieser Studie nicht unbedingt dem generellen Trend des eher besseren Abschneidens Cannabis missbrauchender Schizophrener in neuropsychologischen Verfahren.

Auch die Zweifel von *Solowij & Michie (2007)* in ihrem Review an der Replizierbarkeit der o.g. Befunde zu den Vorteilen der komorbiden Probanden in neuropsychologischen Verfahren müssen im Lichte der aktuellen Befunde nach Ansicht des Autors der vorliegenden Arbeit relativiert werden. *Solowij & Michie* betonen die nachteiligen Folgen des Cannabiskonsums bei Schizophrenen vor allem auch wegen der einschlägigen Hinweise aus den epidemiologischen Studien (*siehe Kap. 4.1.4*) und aufgrund der erläuterten neurobiologischen Erkenntnisse zu den Auswirkungen exogener Cannabinoide auf kognitive Prozesse (*siehe Kap. 4.2.2*).

Allerdings halten es auch diese Autoren wie *Løberg & Hugdahl (2009)* unter Bezugnahme auf *Stirlin et al. (2005)* durchaus für möglich, dass es einen "different pathway to schizophrenia" (*ebd.*) geben könnte, bei dem im Wesentlichen der Cannabiskonsum und nicht eine Störung der Hirnentwicklung für die Entstehung der schizophrenen Psychose verantwortlich ist. Dafür spräche, dass Cannabiskonsum neurokognitive Auffälligkeiten bzw. entsprechende Hirnveränderungen verursacht, die denen, die der Schizophrenie zugrundeliegen, sehr ähneln. D.h. die Vulnerabilität für die schizophrene Störung würde wesentlich durch die Folgen des Cannabiskonsums bestimmt, wofür u.a. auch der deutlich frühere Krankheitsbeginn bei Cannabis missbrauchenden Schizophrenen spräche (*siehe Kap. 4.1.2*). In einem ähnlichen Sinne interpretieren auch *Schnell et al. (2009)* ihr Ergebnis der besseren Leistungsfähigkeit der komorbiden Schizophrenen (s.o.), nämlich dass bei diesen eine geringere Vulnerabilität und verbunden damit ein höheres Niveau an kognitiver Leistungsfähigkeit vorliegt, da die Genese der Schizophrenie bei diesen wesentlich von der Wirkung des konsumierten THC beeinflusst wird.

Nach Ansicht des Autors dieser Studie ist an dieser Stelle darauf hinzuweisen, dass es sich bei den untersuchten Stichproben keineswegs um eine homogene Gruppe von Schizophrenen gehandelt haben muss, da die rein klinische Unterscheidung von (durch Cannabis ausgelöster) Schizophrenie und Cannabis induzierter, u.U. auch der toxischen Psychose mit rein psycho-

pathologischen Mitteln wie berichtet mit einigen Schwierigkeiten verbunden ist (*siehe Kap.4.2.2*). Von daher ist ein Einschluss von nicht schizophrenen Probanden, die demgemäß sich auch hinsichtlich kognitiver Funktionen von Schizophrenen unterscheiden dürften, in die Stichproben nicht auszuschließen. Entsprechend ließe sich zumindest ein Teil der Gruppe von Schizophrenen mit einem 'different pathway' zur Schizophrenie u.U. unter der Diagnose der 'drogeninduzierten Psychose' fassen, wenn geeignete differenzialdiagnostische Instrumente vorlägen. Diese Erklärung steht im Einklang mit dem vom Autor dieser Studie geäußerten Verdacht, dass in entsprechenden Studien mit komorbiden 'Psychose und Sucht'-Probanden der Anteil der Schizophrenen eher überschätzt wird.

Insgesamt muss aktuell die Frage nach den Effekten des Cannabiskonsums auf die kognitiven Fähigkeiten von Schizophrenen noch unbeantwortet bleiben, insbesondere in welche Richtung sich ein **chronischer** Cannabismissbrauch hierauf auswirkt. Hierzu kann die vorliegende Studie möglicherweise - wenn auch mit gewissen Einschränkungen - ebenfalls einen Beitrag leisten.



## 5 Die kognitiven Domänen Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis und Exekutivfunktionen bei Schizophrenie, Cannabiskonsum sowie Komorbidität

Für die vorliegende Arbeit stellen die Konstrukte Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis und Exekutivfunktionen die relevanten bzw. zentralen kognitiven Domänen dar. Die Auswahl erfolgte wie erwähnt im Hinblick auf Störungen bzw. Defizite bei schizophrenen Patienten und in Abgrenzung zu den im Forschungsprojekt 'Cannabis und Psychose' eher bei substanzbezogenen Störungen beeinträchtigten kognitiven Domänen. Im folgenden Kapitel sollen jeweils nach einem kurzen theoretischen Überblick insbesondere bzgl. kognitions- und neuropsychologischer Konzepte der jeweiligen Domäne Befunde bzw. Veränderungen bei schizophrenen, Cannabis missbrauchenden und - sofern vorhanden - komorbiden Patienten dargestellt werden, nicht zuletzt, um die Ergebnisse dieser Arbeit vor dem Hintergrund des aktuellen Forschungsstandes besser einordnen zu können.

### 5.1 Aufmerksamkeit

#### 5.1.1 Kognitions- und neuropsychologische sowie -biologische Aspekte von Aufmerksamkeit

Aufmerksamkeit kann als Begriff für durchaus verschiedene Eigenschaften menschlicher Informationsverarbeitung angesehen werden, wobei es im Prinzip immer darum geht, die Informationsverarbeitung in bestimmter Weise auszurichten und damit ebenso zu lenken (*siehe Kap. 5.3*). Für diese Arbeit sind Konstrukte und Unterkonstrukte von Aufmerksamkeit relevant, die sich auf Prozesse der Ausrichtung und Lenkung von **Wahrnehmung** beziehen, nicht zuletzt, da Veränderungen von Wahrnehmung von zentraler Bedeutung für die Schizophrenie und ebenso die Wirkung von Cannabis sind (*siehe Kap. 2.1 und 3.2.2*).

Kognitions- und neuropsychologische Konzepte von Aufmerksamkeit unterscheiden die globale Aufnahmefähigkeit für Umgebungsreize und Prozesse zur Selektion von Wahrnehmungsinhalten, so auch das Modell von van Zomeren & Brouwer (1994 zit.n. Voß & Thienel, 2008), das die Unterkonstrukte von Aufmerksamkeit den zentralen Aspekten der Intensität und Selektivität zuordnet (*siehe Abbildung 5.1*).

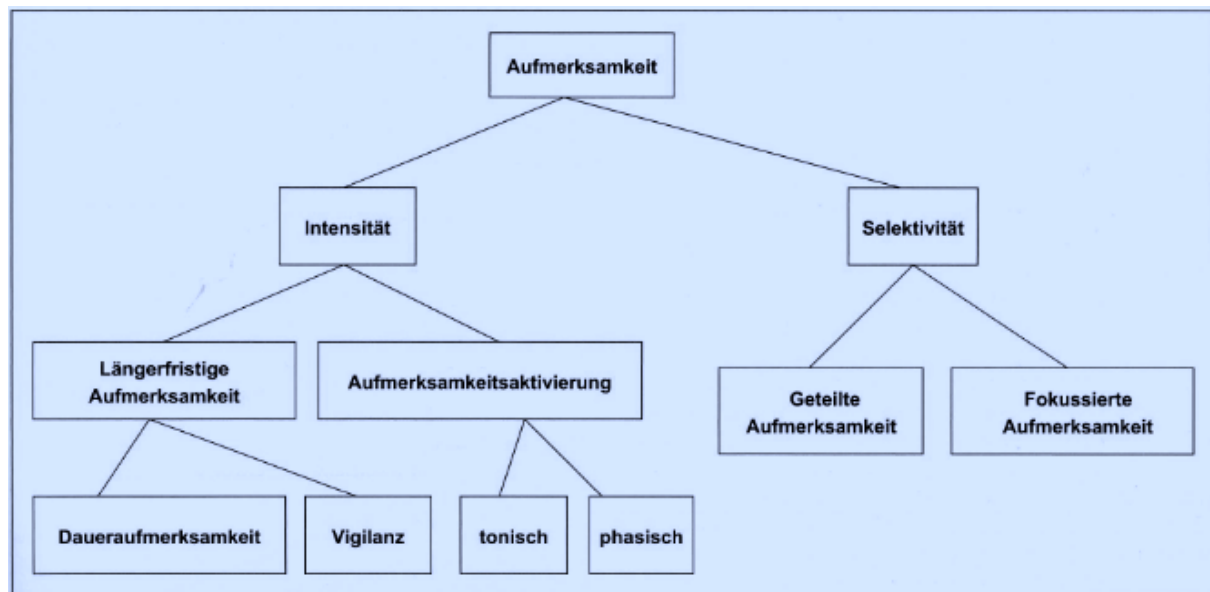


Abb 5.1: Darstellung des Aufmerksamkeitsmodells nach *van Zomerén & Brouwer (1994)* aus *Voß & Thienel (2008)*

Mit dem Begriff Aufmerksamkeitsaktivierung bzw. '**Alertness**' ist die 'Wachheit' bzw. Aufnahmefähigkeit des kognitiven Apparates für Umweltreize gemeint, die im EEG mit einer Negativierung der hirnelektrischen Potenziale verbunden ist. Unterschieden wird hierbei die tonische Form von 'Alertness', die den physiologischen Wachzustand des Organismus bezeichnet, von der phasischen, die die plötzliche Zunahme der Aufmerksamkeit als unmittelbare Folge eines Warn- oder Hinweisreizes beschreibt. Als Untersuchungsparadigmen werden in der Regel Reaktionszeitaufgaben verwendet, bei denen die Probanden auf einen neutralen Reiz hin eine Taste drücken sollen (tonische 'Alertness') bzw. zusätzlich kurz zuvor ein Warnreiz präsentiert wird (phasische 'Alertness').

Im Bereich der längerfristigen Aufmerksamkeit, die bei dem in dieser Arbeit verwendeten Untersuchungsverfahren (*siehe Kap. 7.3.4*) wesentlich berührt ist, unterscheiden *van Zomerén & Brouwer* die häufig synonym genommenen Konstrukte **Vigilanz** und **Daueraufmerksamkeit**. Unter Vigilanz wird im Allgemeinen die Fähigkeit gefasst, relevante, aber nur selten auftretende Stimuli über lange Zeitperioden zu entdecken, während mit Daueraufmerksamkeit dieselbe Fähigkeit gemeint ist, allerdings bei wesentlich höherer Frequenz der relevanten Stimuli. Untersucht wird Vigilanz zumeist mit kognitiv relativ anspruchlosen Reizdiskriminationsaufgaben über 10-20 Minuten hinweg wie bei 'Continuous Performance Tests' (CPT). In Anlehnung an die Signalentdeckungstheorie werden dabei Diskriminationssensitivität und Reaktionsneigung getrennt ausgewertet.

Die dem Aspekt der Selektivität zugeordneten Aufmerksamkeitskomponenten sind die Fähigkeit, zwei oder mehrere Aufgaben gleichzeitig zu lösen (geteilte Aufmerksamkeit), und die **fokussierte oder auch selektive Aufmerksamkeit** im engeren Sinne, die die Fähigkeit bezeichnet, schnell und richtig auf relevante Stimuli zu reagieren und sich nicht von

irrelevanten Aspekten einer Aufgabe oder anderen Stimuli ablenken zu lassen. Die perzeptive Selektionsfunktion der Aufmerksamkeit wird generell als wichtigste Funktion der Aufmerksamkeit im Rahmen der Verhaltenssteuerung angesehen (Müller & Krummenacher, 2006).

Die Selektionsprozesse unterscheiden sich in mehreren Dimensionen. So weisen einzelne **Sinnesmodalitäten** (insbesondere die visuelle) bei manchen Prozessen der Reizselektion Besonderheiten auf. Auch kann davon ausgegangen werden, dass Selektionsprozesse zu **verschiedenen Zeitpunkten** des Informationsverarbeitungsprozesses stattfinden. Der Lokus der Aufmerksamkeitsselektion ('früh' oder 'spät' bezogen auf den Informationsverarbeitungsprozess, weiteres s.u.) ist neueren Ansätzen zufolge als flexibel und von spezifischen Aufgabenfaktoren (z.B. attentionales Anforderungsniveau) abhängig anzusehen (siehe *ebd.*). Selektionsprozesse können zudem durch Umweltreize wie auch durch Handlungsziele oder Aufgaben ausgelöst werden. Bei einer Determinierung durch Umweltreize wird die Selektion als **exogen bzw. automatisch** bezeichnet, bei Handlungszielen werden die Selektionsprozesse durch im System bereits repräsentierte Informationen gesteuert, weshalb diese als **endogen/willentlich kontrolliert** benannt werden.

In experimentellen Untersuchungen zur selektiven Aufmerksamkeit werden häufig **Reaktionszeiten** bzw. Differenzen dieser bei verschiedenen Reizen untersucht, wobei hieraus auf das Ausmaß der unterschiedlichen Aufmerksamkeitszuwendung geschlossen wird. Als Indikator für Aufmerksamkeitsprozesse werden ebenfalls **ereigniskorrelierte Potenziale (EKP)** des EEG verwendet (siehe Kap. 2.3.2.1) (für einen Überblick siehe Abb. 5.2.).

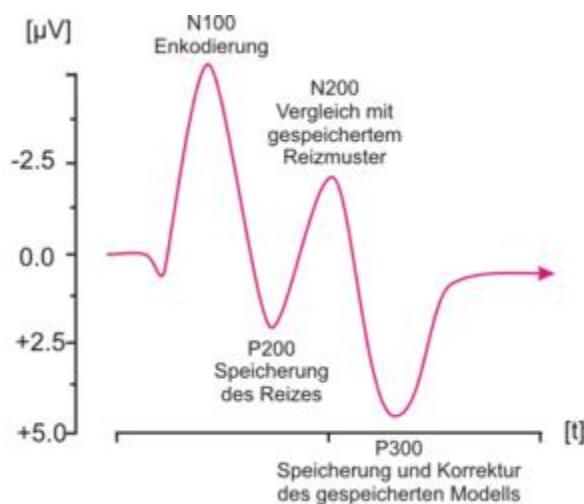


Abbildung 5.2: Schematische Darstellung des Verlaufs ereigniskorrelierter Potenziale bei der Aufnahme und Verarbeitung

Als klassisches Untersuchungsparadigma kann der '**oddball-target-detection-Test**' gelten, bei dem innerhalb einer Serie von gleichbleibenden Reizen ein abweichender, unerwarteter Reiz in zufälliger Folge mit geringer Wahrscheinlichkeit dargeboten wird, auf den geantwortet werden muss. Im ereigniskorrelierten Hirnpotenzial, das durch den Zielreiz

ausgelöst wird, lässt sich eine positive Komponente beobachten, die bei auditorischen Reizen etwa 300ms nach Erscheinen des Reizes ihr Maximum erreicht und deshalb **P300** oder **P3** genannt wird. Die P3 wird als neurophysiologisches Korrelat einer verstärkten Aufmerksamkeitszuwendung zu den Zielreizen interpretiert. Die Latenz von etwa 300ms zeigt, dass die P3 eher späte Prozesse der Reizverarbeitung reflektiert.

Hinweise auf frühere Aufmerksamkeitsprozesse liefern EKP-Komponenten, die der P3 vorausgehen. Die sog. **N1** wird etwa 100-140ms nach der Präsentation visueller oder auditorischer Reize gemessen und tritt auch bei nicht relevanten Reizen auf, hat aber bei relevanten (Ziel-)Reizen eine größere Amplitude. Die Amplitudendifferenz zwischen aufgabenrelevanten und -irrelevanten Reizen gilt als ein Indikator für eine frühe Selektion, bei der die Reizevaluation noch nicht abgeschlossen ist.

Etwa nach 200ms tritt bei aufgabenrelevanten Reizen eine weitere negative Komponente (**N2**) auf, die bei aufgabenirrelevanten Reizen kaum oder gar nicht zu beobachten ist und deshalb als Indikator für zielgerichtete Selektion gelten kann (*Kathmann & Reuter, 2008*). Zur Unterscheidung von der ebenfalls nach etwa 200ms auftretenden Mismatch-Negativität (MMN) (N2a) (*siehe Kap. 2.3.2.1*) wird die 'klassische' N2 oft als **N2b** bezeichnet.

Weitere häufig verwendete Forschungsparadigmen bzgl. der selektiven Aufmerksamkeit beziehen sich auf die **räumliche Aufmerksamkeitsverschiebung** im Rahmen der visuellen Wahrnehmung. Dabei werden Probanden in der Regel gebeten, einen zentralen Reiz zu betrachten und möglichst schnell eine Taste zu drücken, wenn links oder rechts ein neuer Reiz erscheint. Wird der Ort des Erscheinens 100-200ms vorher markiert (z.B. durch Einrahmung der Position), beschleunigt sich die Reaktion auf den Zielreiz, was als Ergebnis einer automatischen Verschiebung der Aufmerksamkeit auf seine Position hin interpretiert wird. Erscheint der Zielreiz überraschend auf der anderen Seite, muss die Aufmerksamkeit vom Ort des Hinweisreizes gelöst ('disengage'-Prozess), aktiv verlagert ('move'-Prozess) und am Zielort neu gebunden ('engage'-Prozess) werden, was die Verlangsamung der Reaktionszeit hierbei erklärt (*Posner, Early, Reiman, Pardo & Dhawan, 1988*).

Im Rahmen dieses generellen Untersuchungsparadigmas lassen sich einige auch in der psychiatrischen Forschung relevanten Effekte untersuchen. Beim **'Inhibition of return'-Effekt** wird der Zeitabstand zwischen validem Hinweisreiz und Zielreiz vergrößert (>250-300ms), was eine langsamere Reaktion auf den Zielreiz zur Folge hat im Vergleich zu einem Zielreiz ohne vorherigem Hinweisreiz. Es wird angenommen, dass die Rückkehr der Aufmerksamkeit an den zuvor beachteten Ort gegenüber einer Orientierung auf neue Reize an anderen Orten erschwert bzw. gehemmt wird, was möglicherweise die generelle Ausrichtung auf neue Umweltreize erleichtert (*Klein, 2000*).

Auch beim Phänomen der **Latenten Hemmung** steht die adaptive Funktion im Rahmen der Informationsverarbeitung - nämlich Ressourcen nicht mit der Verarbeitung irrelevanter Reize zu verschwenden - im Vordergrund. Latente Hemmung wird als Ausdruck gelernter Unaufmerksamkeit gesehen und bedeutet, dass eine Assoziation im Rahmen eines

Konditionierungsparadigmas weniger effizient gelernt wird, wenn der zu assoziierende Reiz zuvor bereits wiederholt ohne Konsequenzen dargeboten wurde. Verglichen wird dabei mit Reizen, die neu sind, d.h. in der vorherigen Untersuchungsphase nicht dargeboten wurden. Die Hypothese einer Aufmerksamkeitsverminderung auf den irrelevanten Reiz konnte durch den Befund einer kleineren Amplitude der EKP gestützt werden (*Kathmann, Recum, Haag & Engel, 2000*). Die Latente Hemmung steht in direktem Zusammenhang mit dem dopaminergen System, weshalb dieser Effekt in der Schizophrenieforschung von besonderem Interesse ist (*siehe nächstes Kapitel*). In Tiermodellen zeigte sich nämlich, dass der Effekt nach Gabe von Amphetaminen abgeschwächt und nach Gabe von Dopaminantagonisten wieder normalisiert wird. Beim Menschen wurden ähnliche Mechanismen gefunden, Neuroleptika erzeugten sogar einen vergrößerten Effekt Latenter Hemmung.

Als weiterer einschlägiger Effekt der selektiven Aufmerksamkeit gilt das **Negative Priming**. Dieses bezeichnet das Phänomen, dass auf Stimuli langsamer und ungenauer reagiert wird, wenn diese zuvor als Distraktoren zu ignorieren waren. Dieser Effekt ist hoch automatisiert und robust und wird als transiente inhibitorische Aktivität verstanden, die auf die Repräsentation des zu ignorierenden Reizes wirkt (*Tipper, 2001*), auch wenn der genaue Mechanismus, über den das Negative Priming vermittelt wird, noch ungeklärt ist (*Kathmann et al, 2008*).

Für die Zuordnung der verschiedenen Aufmerksamkeitskomponenten zu unterschiedlichen zerebralen Netzwerken und Neurotransmittersystemen kann das Modell von *Posner & Petersen (1990)* herangezogen werden. Die Autoren nehmen drei unterscheidbare und unterschiedlich zu lokalisierende Subsysteme von Aufmerksamkeit an:

1. Das **posteriore Aufmerksamkeitssystem**, lokalisierbar im Bereich des posterioren Parietalkortex, der pulvinaren Region des Thalamus und dem Colliculus superior im Mittelhirn, gilt als verantwortlich für die automatische Ausrichtung ('disengaging', 'moving', 'engaging', s.o.) der visuellen Aufmerksamkeit bzw. der (selektiven) Aufmerksamkeitsorientierung ('orienting') an sich. Neurochemisch spielt bei der Aufmerksamkeitsausrichtung v.a. Acetylcholin eine wichtige medierende Rolle (*Friedman, 2004*).
2. Das **anteriore Aufmerksamkeitssystem**, lokalisierbar im anterioren Gyrus cinguli, dem lateralen präfrontalen Kortex sowie in den Basalganglien, kontrolliert die willentliche/intentionale Aufmerksamkeitsfokussierung als Reaktion sowohl auf visuelle Hinweisreize als auch auf zielgerichtete Strategieüberlegungen, d.h. dieses System überlappt sowohl konzeptionell als auch anatomisch mit dem Konstrukt der exekutiven Kontrolle (*siehe Kap. 5.3*). Dieses System ist vorwiegend dopaminmediert (*Voß & Thienel, 2008*).
3. Das **Vigilanznetzwerk** wird funktionell mit Aktivierungen im rechtshemisphärischen frontalen und parietalen sowie subkortikalen Arealen, die das Arousal regulieren, assoziiert und dient im Wesentlichen der Aufmerksamkeitsaktivierung. Dieses System wird mit dem Noradrenalinsystem in Verbindung gebracht (*Witte & Marocco, 1997*).

Mit Hilfe eines speziell entwickelten Untersuchungsverfahrens, des 'Attention Network Test', einer Kombination aus einem Paradigma mit Distraktorreizen (dem sog. 'Flankierer'-Paradigma) und einer Reaktionszeitaufgabe mit ortsbezogenen Hinweisreizen, konnten *Fan, McCandliss, Fosella, Flombaum & Posner (2005)* diese drei Aufmerksamkeitssysteme in bildgebenden Verfahren als weitgehend unabhängig voneinander darstellen (*siehe Abb. 5.3*).

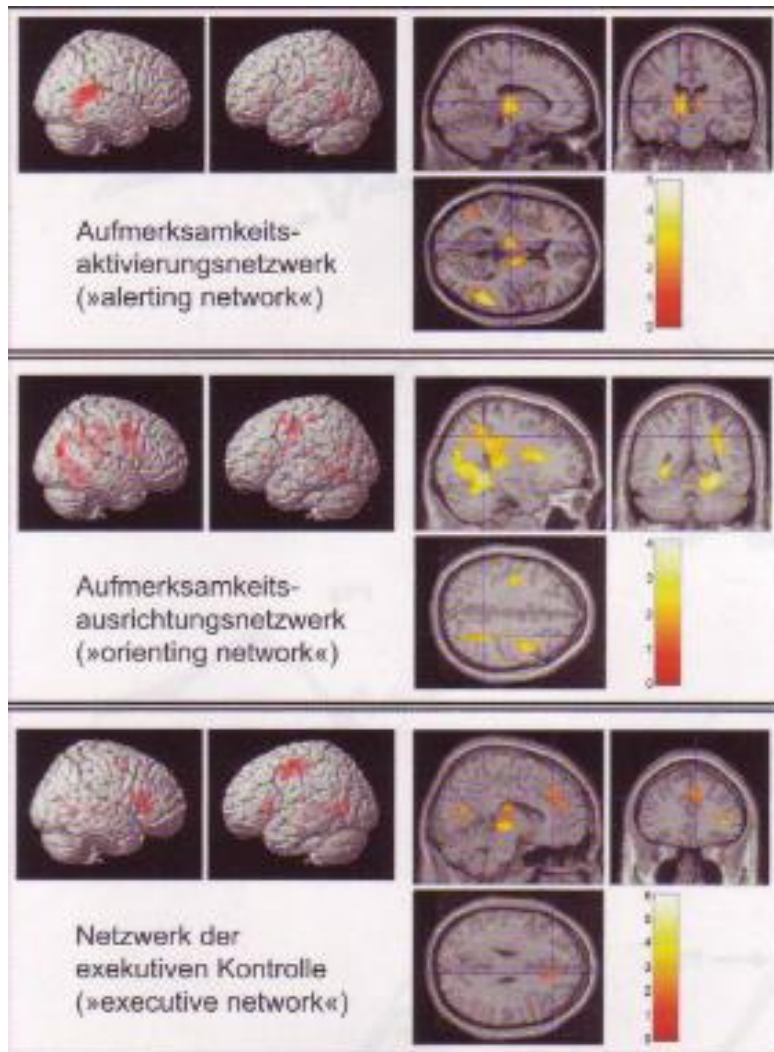


Abb. 5.3.: Darstellung der Aktivierungen innerhalb der drei Aufmerksamkeitsnetzwerke bei Gesunden aus *Fan et al. (2005)* zit. n. *Voß & Thienel (2008)*

Bildgebende Studien, die die Mechanismen der längerfristigen Aufmerksamkeit bei gesunden Kontrollprobanden untersuchten, konnten darüber hinaus übereinstimmend für die Vigilanz bzw. die Daueraufmerksamkeit ein rechtshemisphärisches frontoparietales Netzwerk nachweisen (*Voß & Thienel, 2008*) (*siehe Abb. 5.4*).

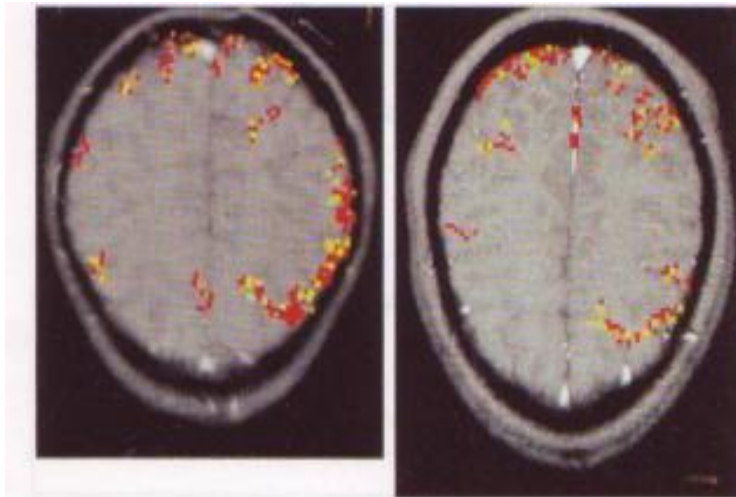


Abbildung 5.4: Nachweis des frontoparietalen Netzwerks zur Daueraufmerksamkeit (aus Lewin et al., 1996, zit. n. Voß & Thienel, 2008)

Die hier kursorisch berichteten Untersuchungsparadigmen bzw. theoretisch-konzeptionellen Modelle von Aufmerksamkeit einschließlich der anatomischen und funktionellen Zuordnung stellen die Grundlage für die Beurteilung der Ergebnisse der Untersuchungen an schizophrenen und Cannabis missbrauchenden Probanden dar; darüber hinaus sollte die Darstellung verdeutlichen, dass der Wahl eines Verfahrens zur Untersuchung der Aufmerksamkeit im Rahmen der differentialdiagnostischen Fragestellung dieser Arbeit ein normal- und neuropsychologisch fundiertes und etabliertes Konzept zugrunde liegt.

### 5.1.2 Störungen der Aufmerksamkeit bei Schizophrenen

Aufmerksamkeitsstörungen wurden schon von *Kraepelin* und *Bleuler* als zentrale Probleme der Schizophrenie eingestuft und können somit als schon lange beachtet gelten (*Lautenbacher, 1999*). In den 40iger Jahren des letzten Jahrhunderts wurden von der Gruppe um *Shakow* (zit.n. *Jahn & Rockstroh, 2006*) Reaktionszeitparadigmen zur Identifizierung von Aufmerksamkeitsdefiziten von Schizophrenen entwickelt, wobei sich Unterschiede zu Gesunden hinsichtlich der Regelmäßigkeit und Länge des Vorbereitungsintervalls zwischen einem Warn- und einem imperativen Signal zeigten, der sog. 'crossover effect'. Bei längeren Vorbereitungsintervallen als 3 sec konnten Schizophrene im Gegensatz zu Gesunden nicht von der Regelmäßigkeit der Intervalle profitieren und reagierten schneller bei Unregelmäßigkeit, was im Sinne der 'Segmental Set Theory' von *Shakow* als Ausdruck beeinträchtigter Daueraufmerksamkeit bzw. der Unfähigkeit gesehen werden kann, eine angemessene Reaktionsbereitschaft aufzubauen und/oder über mehrere Sekunden aufrechtzuerhalten.

Mit Hilfe des erstmals von *Sutton & Zubin* (zit.n. *Ferstl, Hanewinkel & Krag, 1994*) eingeführten 'modality-shift'-Paradigmas konnten relativ robuste Auffälligkeiten Schizophrener gefunden werden. Bei einem Wechsel der Sinnesmodalität bzgl. der zu einer Reaktion auffordernden Stimuli zeigten diese eine wesentlich stärkere Reaktionszeit-



retardierung bzw. einen größeren sog. 'modality-shift-effect' als Gesunde bzw. anders psychisch Erkrankte (eventuell mit Ausnahme von affektiven Störungen, vgl. *ebd.*). D.h. Schizophrene zeigten eine deutlich stärkere Reaktionszeitverlangsamung bei sukzessiv dargebotenen imperativen Signalen, wenn diese in unterschiedlichen statt immer den gleichen Sinnesmodalitäten dargeboten wurden (z.B. Licht- folgt akustischem Signal versus Licht- folgt Lichtsignal). Interpretierbar sind diese Befunde im Sinne der 'Neural Trace Theory' von Zubin (*Hanewinkel & Ferstl, 1996*), d.h. dass Schizophrene Schwierigkeiten zeigen, eben noch gültige Reiz-Reaktions-Verknüpfungen zu lösen und neue Bahnungen zu etablieren - eine Leistung, die dem Aufmerksamkeitsaspekt des 'moving' in Posners Modell (*siehe Kap. 5.1.1*) ähnelt.

In der Folge dieser 'frühen' experimentalpsychologischen Befunde gelangten Aufmerksamkeitsstörungen, insbesondere solche der Daueraufmerksamkeit, in den Fokus der Suche nach Vulnerabilitätsmarkern für Schizophrenie. Mit Hilfe verschiedener Varianten des 'Continuous Performance Tests' konnten *Nuechterlein, Barch, Gold, Goldberg, Green et al. (2004)* Aufmerksamkeits- bzw. Vigilanzdefizite in die Gruppe der unterscheidbaren Dimensionen kognitiver Defizite Schizophrener einreihen. Auch wurde den Aufmerksamkeitsstörungen große Bedeutung als potenzielle genetische Vulnerabilitätsmarker bzw. Endophänotypen (*siehe Kap. 2.2.3*) beigemessen, da sich diese u.a. als unabhängig vom klinischen Status zeigten und auch bei Kindern schizophrener Erkrankter nachweisen ließen (*Cornblatt & Malhotra, 2001*). In ihrem aktuellen Review kommen *Gur et al. (2007)* zu dem Ergebnis, dass Störungen der Daueraufmerksamkeit alle Kriterien der neurokognitiven Endophänotypen der Schizophrenie erfüllen.

Von daher lag die Auswahl eines Instruments zur Überprüfung der (Dauer-) Aufmerksamkeit zur Differenzierung schizophrener und substanz- bzw. cannabisbedingter psychotischer Störungen in dieser Arbeit nahe bzw. findet die Auswahl hierin einen Teil ihrer Begründung (*siehe dazu noch Kap. 5.1.3*).

Im Einzelnen konnten bei Schizophrenen durchgehend Defizite in **psychometrischen Aufmerksamkeits-tests**, u.a. dem d2 und dem 'trail-making-test' festgestellt werden, so von *Jaeger, Czobor & Berns (2003)* und in der erwähnten großen Metaanalyse von *Heinrichs & Zakzanis (1998)* (*siehe Kap. 2.3.1*); hier zeigten sich zudem beim 'Continuous Performance Test' bzw. der Daueraufmerksamkeit 60 % der schizophrenen Probanden eindeutig defizitär. In der Studie von *Jäger et al. (2003)* gelang es mittels Faktorenanalyse, Aufmerksamkeitsleistungen gegenüber den ebenfalls gestörten Kurzzeit- bzw. Arbeitsgedächtnisleistungen abzugrenzen und damit Aufmerksamkeitsstörungen als eigenständiges Defizit plausibel erscheinen zu lassen.

Bzgl. der einzelnen Komponenten von Aufmerksamkeit konnten bei Schizophrenen zwar Defizite in Verfahren zur Überprüfung der (tonischen) '**Alertness**' festgestellt werden; es muss jedoch unklar bleiben, ob diese auf eine Störung der 'Alertness' oder eine generelle Verlangsamung insbesondere bzgl. manueller Reaktionen zurückzuführen sind (*Kathmann & Reuter, 2008*). Bzgl. der phasischen 'Alertness' zeigen Schizophreniepatienten eine Reduktion



der Negativierung im EEG im Zeitraum zwischen einem Warn- und einem imperativen Reiz, was auf eine Störung in diesem Bereich hindeutet. Wenn allerdings keine unmittelbaren motorischen Reaktionen verlangt werden, reduziert sich die Verringerung der Negativierung deutlich, was möglicherweise im Wesentlichen auf eine beeinträchtigte motorische Vorbereitung als verursachend schließen lässt (Reuter, Herzog, Endrass & Kathmann, 2006).

Anders im Bereich der **Vigilanz**: Wie erwähnt fanden sich hier erhebliche stabile Defizite bei Schizophrenen im Vergleich mit Gesunden, und zwar insbesondere je höher der Schwierigkeitsgrad der Aufgabe war. Ein solches Vigilanzdekrement, also ein Abfall der Diskriminationssensitivität über die Zeit, gilt als das vielleicht wichtigste Aufmerksamkeitsdefizit Schizophrener (Kathmann & Reuter, 2006), auch wenn dieses - nicht zuletzt wegen der 'Überlappungsproblematik' bzgl. der Leistungen der Gesunden und Schizophrenen (siehe auch Kap. 2.3.1) - nicht problemlos in der Individualdiagnostik Verwendung finden kann. Interessant ist aber, dass das Vigilanzniveau Schizophrener mit der Rückfallhäufigkeit in schwachem, aber signifikantem Zusammenhang zu stehen scheint (vgl. ebd.). Analog der topographischen Zuordnung konnten bei Schizophrenen in bildgebenden Verfahren während der Durchführung von Vigilanztests Minderaktivierungen im rechten präfrontalen und temporalen Kortex gefunden werden (Gur et al., 2006), insbesondere sind Hypoaktivierungen des rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex, dorsolateralen Temporal- und inferioren Parietallappens sowie subkortikal im Bereich des Thalamus nachweisbar, was im Sinne einer frontotemporostrithalamo(zerebellären) Konnektivitätsstörung (siehe Kap. 2.2.1) interpretiert werden könnte.

Bzgl. der im Bereich der **selektiven Aufmerksamkeit** einschlägigen P3-Komponente der ereigniskorrelierten evozierten Potenziale zeigen schizophrene Probanden reduzierte Amplituden, was in vielen Studien nachgewiesen werden konnte. Dieser Effekt erwies sich als unabhängig vom klinischen Status und konnte auch bei nicht erkrankten Angehörigen mit Hilfe des 'standard oddball paradigm' (siehe Kap. 5.1.1) gezeigt werden (Winterer, Egan, Raedler, Sanchez, Jones et al., 2003). In der genannten Studie fanden sich zudem Hinweise, dass es in temporoparietalen Regionen zu der erwähnten Amplitudenreduktion, in frontalen Arealen hingegen zu einer Erhöhung kommt. Während der Amplitudenerhöhung im temporoparietalen Bereich im Allgemeinen das Ausmaß der Aktivierung von generellen Aufmerksamkeitsressourcen zugeordnet wird, gilt ein Anstieg der Amplitude im frontalen Bereich als Ausdruck der Höhe der 'orienting response' (siehe Kap. 5.1.1) bzw. perzeptueller Diskriminationsschwierigkeiten. Die höhere frontale Aktivität könnte nach Ansicht der Autoren eine Kompensation für eine verringerte Aktivität in anderen kortikalen Regionen wie dem Temporal- und Parietallappen darstellen. Wie im Kap. 2.3.2.2 erwähnt, sind solche Befunde zu differenzieller Aktivität verschiedener Hirnareale als Ausdruck einer (relativ) schizophreniespezifischen Konnektivitäts- bzw. Netzwerkstörung zu interpretieren, was dann auch für die hier referierten Aufmerksamkeitsdefizite zu gelten scheint.

Ford (2003) kommt in ihrem Review zu dem Ergebnis, dass die Verringerung der P300-Amplitude mit dem Ausmaß des Verlusts an grauer Substanz und dem progressiven bzw. degenerativen Verlauf der Schizophrenie korreliert. So scheint ein enger Bezug der

Aufmerksamkeitsstörungen zu den in Kap. 2.2 diskutierten neurobiologischen Ätiologiekonzepten zu bestehen, was nach Auffassung des Autors dieser Studie ebenso wie das im vorherigen Absatz Erläuterte als Hinweis auf die neurobiologische Fundierung der in dieser Arbeit erfolgten Auswahl der Untersuchungsinstrumente gewertet werden kann.

In bildgebenden Untersuchungen zur selektiven Aufmerksamkeit bei Patienten mit Schizophrenie fanden sich u.a. Minderaktivierungen im Bereich der an dieser Aufmerksamkeitsfunktion wesentlich beteiligten rechtshemisphärischen posterioren temporoparietalen Verbindung (*siehe Kap. 5.1.1*). Zusammen mit der schon erwähnten dorsalen frontoparietalen Minderaktivierung bzw. Konnektivitätsstörung im Bereich der 'dorsalen Schleife' führt dies bei Schizophrenen u.a. zu Schwierigkeiten bei der Reorientierung der Aufmerksamkeitsressourcen nach neuen salienten oder nicht salienten Reizen, was klinisch u.a. als Ablenkbarkeit imponiert (*Voß & Thienel, 2008*).

Auch hinsichtlich 'früher' Selektion (*siehe Kap. 5.1.1*) konnten bei schizophrenen Probanden reduzierte Amplituden der **N1- und N2b-Komponenten** der ereigniskorrelierten evozierten Potenziale konsistent in vielen Studien nachgewiesen werden bzw. ergab sich eine geringere Amplitudendifferenz zwischen relevanten und irrelevanten Reizen. Dies zeigte sich unabhängig von der Reizmodalität und der Art der Aufgabe (z.B. dichotisches Hören, visuelle Diskriminations- oder Wiedererkennungsaufgaben für Worte). Dies legt nahe, dass bei Schizophrenen eine globale Störung in der Selektion bedeutsamer Reize vorliegt, was zu der Schwierigkeit führt, Aufmerksamkeit zielgerichtet und situationsangepasst auf bestimmte Umweltreize zu lenken, was wiederum einen Ausdruck der Dysfunktion frontotemporaler Netzwerke darstellen könnte (*Mathalon, Heinks & Ford, 2004*). Diese Dysfunktion könnte die attentive Grundlage von Phänomenen wie der Wahnwahrnehmung darstellen.

Bzgl. der **räumlichen Aufmerksamkeitsverteilung** zeigt sich bei Schizophrenen eine überproportional verlangsamte Reaktion auf Zielreize, wenn zuvor der Hinweisreiz auf der gegenüber liegenden Seite erschien, was auf einen im Vergleich zu Gesunden verlängerten 'disengage'-Prozess im Sinne Posners (*siehe Kap. 5.1.1*) zurückgeführt werden könnte. Schizophreniepatienten zeigen zudem oft keinen oder einen geringeren '**inhibition of return**'-Effekt (*Gouzoulis-Mayfrank, Heekeren, Voss, Moerth, Thelen et al., 2004*) sowie eine verminderte **Latente Hemmung** (*Baruch, Hemsley & Gray, 1988*). Auch die Stärke der kognitiven Hemmung im **Negative-Priming-Paradigma** erwies sich bei Schizophreniepatienten wiederholt als vermindert (*MacQueen, Galway, Goldberg & Tipper, 2003; Kathmann & Reuter, 2006*). Da alle diese Untersuchungsparadigmen (*siehe Kap. 5.1.1*) auf die Funktion der selektiven Aufmerksamkeit verweisen, effektiv und ökonomisch auf relevante bzw. irrelevante Reize zu reagieren, verwundert es nicht, dass sehr viele Studien den Befund erbrachten, dass hierbei Schizophrene in akuten Krankheitsphasen am meisten beeinträchtigt sind, während remittierte oder chronisch Schizophrene auch mit Minussymptomatik hiervon zumeist nicht oder nicht so stark betroffen sind. Denn die Beachtung irrelevanter Reize im weiteren Sinne ist ganz offensichtlich an einer Reihe von Akut- bzw. Positivsymptomen wie Halluzinationen und Wahn beteiligt.

Der Einfluss neuroleptischer Behandlung auf Aufmerksamkeitsdefizite ist intensiv untersucht worden. In einer Studie von *Lussier & Stip (2001)* konnte Evidenz dafür erbracht werden, dass sich die meisten der typischen Aufmerksamkeitsstörungen auch bei medikationsnaiven schizophrenen Probanden zeigen. *Chen, Wong, Chen & Au (2001)* legten in ihrer Studie dar, dass Neuroleptika Aufmerksamkeit wenig zu beeinflussen scheinen, Atypika z.T. sogar bessern (*Rund & Borg, 1999*). Insgesamt kann die Studienlage diesbezüglich dahingehend zusammengefasst werden, dass insbesondere atypische Neuroleptika - inzwischen Therapie 1. Wahl bei der Behandlung schizophrener Psychosen (*DGPPN, 2005*) - eine Besserung neuropsychologischer Funktionen einschl. der Aufmerksamkeit erreichen (*Krieger, Lis & Meyer-Lindenberg, 2004*). Dies ist für die vorliegende Arbeit von erheblicher Bedeutung, da die meisten der Probanden mit psychotischen Erkrankungen bzw. Störungen auch während der Untersuchungen neuroleptisch behandelt wurden.

Betrachtet man die gestörten Aufmerksamkeitssysteme Schizophrener in neurochemischer Hinsicht, ist ein direkter Bezug zu den im Kap. 2.2.2 erwähnten Störungen des dopaminergen Systems nur beim anterioren Aufmerksamkeitssystem (*siehe Kap. 5.1.1*) mit seiner Dominanz des (im präfrontalen Kortex verminderten) Dopamins herzustellen. Im anterioren System lassen sich Aufmerksamkeits- von Exekutivfunktionen allerdings kaum trennen (*siehe Kap. 5.3*).

Beim Vigilanznetzwerk (*siehe Kap. 5.1.1*) als 'reinerem' Aufmerksamkeitssystem ist im Wesentlichen das Noradrenalinsystem beteiligt. Die Befunde zur Beteiligung dieses System an der Auslösung und Aufrechterhaltung der schizophrenen Störung müssen als insgesamt widersprüchlich angesehen werden (*Arolt et al., 2006*), da sowohl erhöhte (bes. bei paranoiden und Patienten mit Positivsymptomatik im Bereich des Nucleus accumbens) wie erniedrigte NoradrenalinKonzentrationen (insbesondere im präfrontalen Kortex) festgestellt wurden. Letztere korrelierten dabei positiv mit dem Ausmaß an kognitiven Störungen bzw. mit der Negativsymptomatik (*Friedman, Temporini & Davis, 1999*). Diese widersprüchlichen Befunde könnten zum einen dadurch erklärlich sein, dass mit der Aktivierung der prä- und postsynaptischen noradrenergen  $\alpha_2$ -Rezeptoren unterschiedliche Folgen für das noradrenerge System verbunden sind (Erstere verringern, Letztere stimulieren die noradrenerge Aktivität). Zum anderen sind besonders im Frontalhirn das Zusammenspiel und die Wechselwirkung der Monoamine untereinander und mit anderen Neurotransmittern von entscheidender Bedeutung für die Umsetzung der betroffenen neuropsychologischen Funktionen (*Koch, 2006*). Dementsprechend können sowohl die erwähnten Veränderungen der dopaminergen Transmission im Rahmen der Schizophrenie wie auch die Glutamatrezeptorhypofunktion (*siehe Kap. 2.2.2*) entscheidend zu einer mangelnden passgenauen und aufgabenangemessenen Modulation des Noradrenalins (zuviel oder zuwenig) beitragen.

Analoges gilt für den 'zuständigen' Neurotransmitter Acetylcholin für das posteriore Aufmerksamkeitssystem bzw. die selektive Aufmerksamkeit. Im Frontalhirn haben die Monoamine modulierenden Einfluss auf die Beteiligung des Acetylcholins an der Umsetzung der Funktion Aufmerksamkeit, entsprechende Fehlsteuerungen der Monoamine wirken sich dementsprechend beeinträchtigend aus (*vgl. ebd.*). Darüber hinaus wurde in der kürzlich

geäußerten 'muskarinergen Hypothese der Schizophrenie' auch ein direkter Bezug zu den Aufmerksamkeitsstörungen Schizophrener zu Veränderungen der muskarinergen Rezeptoren des Acetylcholinsystems bei Schizophrenen hergestellt (*Raedler, Bymaster, Tandon, Copolov & Dean, 2007*).

Auch eine im Rahmen einer 'Cannabinoid-Hypothese' der Schizophrenie postulierte Imbalance des die Ausschüttung nahezu aller Neurotransmitter modulierenden Endocannabinoidsystems (*siehe Kap. 4.3.2*) kann für die Erklärung der neurobiologischen Grundlagen des Bezugs von Schizophrenie und Aufmerksamkeitsstörungen herangezogen werden. Entsprechend dieser Theorie würde die Ausschüttung des Noradrenalins sowie des Acetylcholins nicht ausreichend aufgabenangepasst, zumeist in zu geringem Maße erfolgen.

### 5.1.3 Störungen der Aufmerksamkeit bei Cannabiskonsum

Störungen der Aufmerksamkeit zählen nicht nur zu den prominentesten neuropsychologischen Beeinträchtigungen bei der Schizophrenie, sondern können auch beim Cannabiskonsum als einschlägige Auswirkung angesehen werden. Wie im Kap. 4.3 bzw. in der dortigen Tabelle 4.1 gezeigt, spricht zudem vieles dafür, dass sich die jeweiligen Beeinträchtigungen in neuropsychologischer Hinsicht qualitativ sehr ähnlich und Unterschiede offenbar vornehmlich quantitativer Natur sind.

Für die vorliegende Arbeit ist die Unterschiedlichkeit der Aufmerksamkeitsleistungen Schizophrener und Cannabisabhängiger von entscheidender Bedeutung hinsichtlich der Frage der Eignung entsprechender psychometrischer Verfahren für differenzialdiagnostische Zwecke bei Vorliegen einer Komorbidität von Schizophrenie und Cannabismissbrauch/-abhängigkeit. Wie aus dem Untersuchungsplan bzw. der Darstellung des Studiendesigns hervorgeht, sind u.a. zur Frage der quantitativen Relevanz der Aufmerksamkeitsbeeinträchtigungen gesunde Kontrollprobanden parallelisiert zu den Cannabis- und Schizophreniepatienten untersucht worden (*siehe Kap. 7.2.2*).

Im Rahmen der inzwischen vorliegenden Studien zu den neurokognitiven Auswirkungen akuten und chronischen Cannabiskonsums sind wesentlich auch Aufmerksamkeitsfunktionen untersucht worden. Als unstrittig kann gelten, dass sich akuter Cannabiskonsum negativ auf die **Daueraufmerksamkeit** auswirkt, insbesondere bei eintönigen und länger andauernden, u.a. sog. 'tracking' - Aufgaben (*Iversen, 2003; Gonzalez, 2007; Castle & Solowij, 2004*). Bzgl. der Letzteren konnten Studien bei Cannabis intoxikierten Probanden geringere Sorgfalt und Diskriminationsleistung im 'Continuous Performance Test' bei langer (50 Minuten), nicht aber kurzer Dauer (weniger als 10 Minuten) der Durchführung nachweisen; gleiche Ergebnisse konnten auch in anderen Vigilanztests festgestellt werden (*Solowij, 1998*).

In Positronen-Emissions-Studien der Forschungsgruppe um *O'Leary* konnten während einer Aufmerksamkeitsaufgabe (dichotisches Hören) unter einer akuten Cannabisintoxikation

neben einer Erhöhung des regionalen Blutflusses in paralimbischen Regionen, die vermutlich den Veränderungen der Stimmung aufgrund der Intoxikation entsprachen, Verminderungen im Bereich des Temporallappens gefunden werden, die auditiven Aufmerksamkeitsfunktionen zugeordnet werden können. Verminderungen des regionalen Blutflusses wurden in weiteren Hirnregionen festgestellt, die als Teil eines Aufmerksamkeitsnetzwerkes angesehen werden (Parietal- und Frontallappen, Thalamus) (O'Leary, Block, Flaum, Schultz, Boles Ponto et al., 2000; O'Leary, Block, Koeppel, Flaum, Schultz et al., 2002).

In der umfassenden Studie von Pope et al. (2001) zeigten sich Einschränkungen der Daueraufmerksamkeit bei Langzeit-Cannabiskonsumenten unmittelbar nach der Beendigung des Konsums deutlich unterschiedlich im Vergleich zu einer Gruppe von Konsumenten, die in den letzten 3 Monaten gar nicht oder kaum mehr konsumiert hatten. Allerdings waren die entsprechenden Unterschiede nach 28 Tagen Abstinenz nicht mehr nachweisbar.

In einer Studie zum Einfluss von Cannabiskonsum auf die physische Alertness von Ehrenreich, Rinn, Kunert, Moeller, Poser et al. (1999) erwies sich ein früher Beginn des Konsums (vor dem 16. Lebensjahr) als stärkster Prädiktor für eine Aufmerksamkeitsdysfunktion im Erwachsenenalter. Allerdings konnte dieser Befund persistierender Einschränkungen der Daueraufmerksamkeit (wie anderer kognitiver Beeinträchtigungen auch) bei Beginn des Konsums im Jugendalter in anderen Studien nicht repliziert werden (Pope, Gruber, Hudson, Cohane, Huestis et al., 2003), Gleiches gilt für die Dauer des Cannabiskonsums. Einer von Ehrenreich et al. (1999) geäußerten Hypothese der Störung der Reifung aufmerksamkeitsrelevanter Hirnregionen aufgrund des Cannabiskonsums in der hierfür vulnerablen Altersperiode zwischen dem 12. und 15. Lebensjahr muss deshalb zurückhaltend begegnet werden. Zudem müssen aufgrund neuerer Metaanalysen und Reviews persistierende neuropsychologische Beeinträchtigungen aufgrund von kürzerem oder längerem Cannabiskonsum insgesamt eher bezweifelt werden (Pope & Yurgelun-Todd, 2004; Grant, Gonzalez, Carey, Natarajan & Wolfson, 2003; Gonzalez, Carey & Grant, 2002; Gonzalez, 2007). Bzgl. der für diese Arbeit besonders relevanten Daueraufmerksamkeit bzw. der dauerhafteren Beeinträchtigung dieser aufgrund längerfristigen Cannabiskonsums kann also aufgrund dieser Datenlage keine spezifische Hypothese abgeleitet werden.

Untersuchungen zur Auswirkung von Cannabiskonsum auf **selektive Aufmerksamkeitsprozesse** erbrachten durchaus ähnliche Ergebnisse, nämlich nachweisbare Beeinträchtigungen durch akute Intoxikation bzw. bei nicht bzw. nur kurzfristig abstinenten Konsumenten und keine bzw. nur schwache Hinweise auf dauerhafte Defizite nach längerfristiger Cannabiskarenz. So konnte die Gruppe um Solowij (1998) eine **Reduzierung der Amplitude der P3-Komponente** der ereigniskorrelierten Potenziale bei (maximal 24 Stunden nüchternen) Cannabiskonsumenten feststellen, was von der Autorin als

"Dysfunktion in der Bereitstellung von attentionalen Ressourcen verbunden mit einer beeinträchtigten Fähigkeit Aufmerksamkeit zu fokussieren und irrelevante Informationen zu ignorieren" (S. 151)

interpretiert wurde. Diese Veränderungen der selektiven Aufmerksamkeitsfunktionen korrelieren positiv mit der Dauer und negativ mit dem Alter beim Beginn des Cannabiskonsums. Sie erscheinen somit als dauerhaftere Beeinträchtigung im Vergleich zu der bei Cannabiskonsumern ebenfalls gefundenen **vergrößerten Latenz der P3-Komponente**, die als Hinweis auf eine generelle Verlangsamung der Informationsverarbeitung unter Cannabis gewertet werden kann. Die Latenzvergrößerung korrelierte positiv mit der Frequenz und dem Ausmaß, nicht aber mit der Dauer und dem Beginn des Cannabiskonsums und erwies sich schon nach kurzer Abstinenz als vollständig reversibel. *Kempel, Lampe, Parneffjord, Henning & Kunert (2003)* konnten ebenso eine Amplitudenverminderung und Verzögerung der P3-Komponente bei Cannabiskonsumern feststellen, zudem eine vergrößerte Latenz auch bei der P2-Komponente. Studien der Forschergruppe um *Solowij (1998)* mit Ex-Usern zeigten nach 2 Jahren Abstinenz eine Normalisierung der P3-Komponente.

Auch bildgebende Verfahren ergaben keine Hinweise auf dauerhafte Beeinträchtigungen der selektiven Aufmerksamkeit bei chronischem Cannabiskonsum: So konnten *Jager, Kahn, Van den Brink, Van Ree & Ramsey (2006)* keine Unterschiede der Hirnaktivierung bei einer selektiven Aufmerksamkeitsanforderung zwischen regelmäßigen Cannabiskonsumern nach 7 Tagen Abstinenz und gesunden Kontrollen nachweisen.

Bei dem für die Stärke der kognitiven Hemmung einschlägigen 'Negative Priming'-Paradigma zeigten sich Cannabisabhängige vergleichbar schizophrenen Probanden deutlich beeinträchtigt (*Skosnik, Spatz-Glenn & Park, 2001*).

Hinsichtlich der **neurobiologischen Grundlagen** der Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit durch exogenes Cannabis geben Untersuchungen an Tiermodellen sowie Erkenntnisse zur Rolle des Endocannabinoidsystems bei Aufmerksamkeitsprozessen einigen Aufschluss. Bzgl. des Letzteren kann man aufgrund der Verteilung der CB<sub>1</sub>-Rezeptoren im Hirn auf eine solche Beteiligung schließen. Insbesondere die entsprechende hohe Dichte im Zerebellum, das an dem 'moving'-Aspekt der Aufmerksamkeit im Rahmen des posterioren Systems nach *Posner & Petersen (1990)* (siehe Kap. 5.1.1) beteiligt ist, sowie im Globus pallidus und dem anterioren zingulären Kortex, der unter selektiven und geteilten Aufmerksamkeitsanforderungen aktiviert ist (*Corbetta, Miezin, Dobmeyer, Shulman & Petersen, 1991*), spricht für eine solche Beteiligung des Endocannabinoidsystems an Aufmerksamkeitsprozessen. Gerade der Wechsel ('shift') der Aufmerksamkeit zwischen verschiedenen Quellen von Information wird in Verbindung mit der Funktion der Anandamide gebracht, selektiv und örtlich begrenzt die Ausschüttung von Neurotransmittern und damit die (nicht intendierte) Aufmerksamkeit von irrelevanten Reizen zu hemmen (*Solowij, 1998*). In Studien mit Aufmerksamkeitsanforderungen, die einen solchen 'shift' erfordern - u.a. im Bereich der Fahrtüchtigkeit - konnten besondere Beeinträchtigungen unter Cannabis festgestellt werden (*Castle et al., 2004*).

*Arguello & Jentsch (2004)* stellten für einen CB<sub>1</sub>-Rezeptor-Agonisten bei Ratten einen schwächenden Einfluss auf die Aufmerksamkeitsleistung fest, ein entsprechender Antagonist

hatte keinen Einfluss hierauf bzw. konnte eine Beeinträchtigung durch den Agonisten verhindern. Dies kann nach Ansicht der Autoren im Sinne eines moderierenden Einflusses des CB<sub>1</sub>-Rezeptors auf die Aufmerksamkeitsleistung interpretiert werden, was wiederum eine die Aufmerksamkeit beeinträchtigende Wirkung des exogenen Cannabis' (das ebenfalls über den CB<sub>1</sub>-Rezeptor wirkt) evident macht. Auch *Mishima, Fujii, Aoo, Yoshikawa, Fukue et al. (2002)* konnten bei Ratten eine Schwächung von Aufmerksamkeitsprozessen bei Stimulierung der Cannabinoid-Rezeptoren durch exogenes Cannabis nachweisen. *Presburger & Robinson (1999)* wiederum wiesen im direkten Vergleich mit dem cholinergen Muscarin-Antagonisten Scopolamin und dem glutamatergen NMDA-Antagonisten MK-801, von denen ein Einfluss auf Aufmerksamkeits- aber auch andere kognitive Prozesse bekannt ist, in einer Signal-detection-Aufgabe den spezifischen Effekt des THC auf die Stimulusdetektion nach 100ms (d.h. im Bereich der 'frühen' Selektion, *siehe Kap. 5.1.1*) nach. Dabei waren - anders als bei Scopolamin und MK-801 - weitere kognitive Prozesse nicht beeinträchtigt.

Ausgehend von den Befunden von *Jentsch et al. (1998)* und *Verrico et al. (2003)* zur Verminderung des präfrontalen dopaminergen Umsatzes nach wiederholter Cannabispabe (*siehe Kap. 3.2.2.3*) fanden *Verrico, Jentsch, Roth & Taylor (2004)* bei subchronischer Gabe von THC eine mit der reduzierten präfrontalen Dopamintransmission korrespondierende Beeinträchtigung in Aufmerksamkeitsaufgaben; eine vorübergehende Gabe von Amphetaminen konnte in dem Versuch die attentionale Schwäche ausgleichen, was indirekt darauf hinweist, dass das (durch den Cannabiskonsum verursachte) monoaminerge Defizit für die Aufmerksamkeitsdefizite verantwortlich ist. Ebenfalls wird diskutiert, dass der neuroadaptive Vorgang der Herunterregulierung der CB<sub>1</sub>-Rezeptoren im Hippocampus bei chronischen Cannabiskonsumern (*siehe Kap. 3.2.2.3*) sich beeinträchtigend auf die Funktion des präfrontalen Kortex auswirkt, Aktivierungen von irrelevanten Reizen zu hemmen, ein (selektiver Aufmerksamkeits-) Prozess, an dem diese Rezeptoren und Endocannabinoide wesentlich beteiligt sind (*Solowij & Monterrubio, 2006*).

Als grundlegender neurobiologischer Mechanismus für diese wie für Veränderungen der Transmission anderer für die Aufmerksamkeitsfunktion relevanter Neurotransmitter zumindest in der Intoxikationsphase kann die in Kap. 3.2.2.2 und 3.2.2.3 erläuterte präsynaptische Hemmung der Ausschüttung von Neurotransmittern gelten, die u.a. auch für das Acetylcholin und Noradrenalin unter akutem Anandamid- bzw. THC-Einfluss nachgewiesen sind. Diese Neurotransmitter sind - wie in Kap. 5.1.1 erläutert - als relevant für diverse Aufmerksamkeitsfunktionen anzusehen. Die im Vergleich zu den Endocannabinoiden deutlich verlängerte und regional wesentlich ausgedehntere Wirkung des THC stellt dabei die Erklärung für das Auftreten von **Störungen** der Aufmerksamkeit unter akutem THC-Einfluss dar. Die Beeinflussung von Aufmerksamkeits- wie anderen kognitiven Prozessen im Rahmen der Modulation der monoaminergen Transmission durch die Endocannabinoide ist dagegen als unschwellig anzusehen und in jedem Fall nicht mit detektierbaren Störungen verbunden. *Solowij (1998)* führt dazu aus, "dass die Funktion der endogenen Cannabinoide eine adaptive ist, während das Ergebnis der Wirkungen von THC und anderer exogener Cannabinoide bei einem Individuum ohne Toleranz generell beeinträchtigend ist" (S. 237).

D.h. in neurobiologischer Hinsicht kann die akute beeinträchtigende Wirkung von THC auf Aufmerksamkeitsprozesse als im Wesentlichen geklärt gelten. Für persistierende Aufmerksamkeitsbeeinträchtigungen aufgrund chronischen Cannabiskonsums gäbe es durchaus die analoge Erklärung, dass hierfür die dauerhaftere Veränderung der präfrontalen dopaminergen Transmission bzw. neuroadaptiver Veränderungen des Endocannabinoidsystems (*siehe Kap. 3.2.2.3*) verantwortlich sein könnten. Allerdings fehlen ausreichende empirische Belege für dauerhafte kognitive bzw. neuropsychologische Beeinträchtigungen von (nicht mehr aktuellen) chronischen Cannabiskonsumern. In jedem Fall scheint es nicht zu einer auch quantitativ ähnlichen dauerhaften Beeinträchtigung der Aufmerksamkeitsprozessen zugrundeliegenden Neurotransmission zu kommen wie bei der Schizophrenie, was *Solowij & Michie (2007)* wie erläutert (*siehe Kap. 4.3*) auch so annehmen.

Für die vorliegende Arbeit bedeutet dies, dass die Auswahl der kognitiven Domäne 'Aufmerksamkeit', die im Hinblick auf die empirischen Befunde und Erkenntnisse zur Neurobiologie der Schizophrenie erfolgt ist, auch angesichts der Befunde zu Beeinträchtigungen der Aufmerksamkeit bei Cannabiskonsumern gerechtfertigt scheint. Substanzspezifische Interferenzen sind hierbei sicher nicht auszuschließen, aber auch nicht ausreichend evident. Letztlich soll diese Arbeit auch einen (kleinen) empirischen Beitrag zur Klärung der Frage leisten, ob sich die kognitive Domäne Aufmerksamkeit als hinreichend diskriminativ bzgl. der Gruppen der Schizophrenen und Cannabisabhängigen erweist, eine Frage, der sich auch die beiden folgenden Kapitel zu den weiteren ausgewählten kognitiven Domänen widmen werden.

#### **5.1.4 Störungen der Aufmerksamkeit bei Komorbidität von Cannabis(-konsum) und Psychose**

Wie in Kap. 4.3 erwähnt, sind Untersuchungen zu einzelnen kognitiven Domänen bzw. insgesamt neuropsychologische Untersuchungen bei komorbiden Patienten nicht sehr zahlreich. Nicht zuletzt dieser Mangel an entsprechenden Untersuchungen hat die Forschungsgruppe 'Cannabis und Psychose' zu der vorliegenden Studie veranlasst.

In der erwähnten Studie von *D'Souza et al. (2004)* zeigten schizophrene Probanden unter THC-Einfluss in einer visuellen Ablenkbarkeits- bzw. Vigilanzaufgabe eine deutliche Reduktion der korrekten Reaktion. Allerdings zeigte sich bei Gesunden der gleiche Effekt, wenn auch auf insgesamt höherem Niveau (*siehe Abbildung 5.5*). Bei Schizophrenen kommt es unter THC offenbar zu einer Verstärkung bzw. Exazerbation kognitiver Beeinträchtigungen u.a. im Bereich der Aufmerksamkeit. Eine besondere Vulnerabilität Schizophrener unter Cannabiskonsum bzgl. Aufmerksamkeitsbeeinträchtigungen konnte nicht nachgewiesen werden (*D'Souza et al., 2005*).



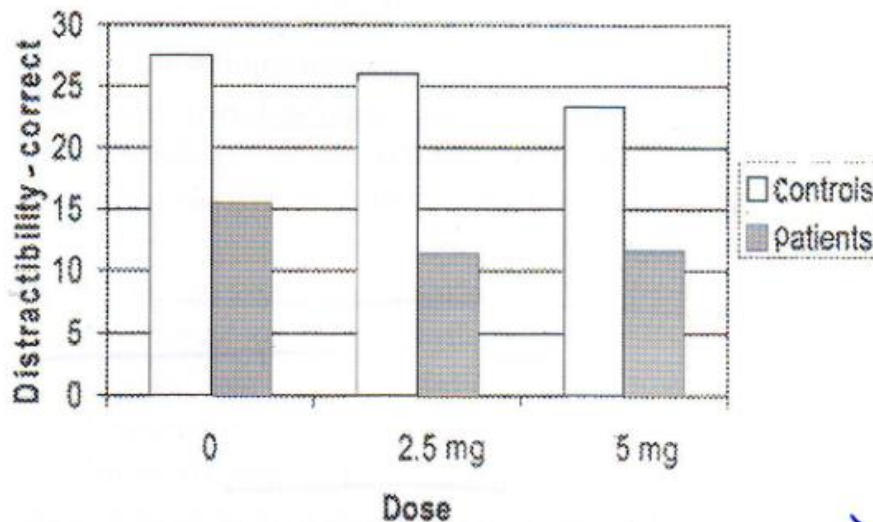


Abbildung 5.5: Auswirkung von Delta-9-THC auf Ablenkbarkeit von schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollen (aus D'Souza et al., 2004)

In der erwähnten Studie von *Schnell et al. (2009)* zeigten schizophrene Patienten mit komorbidem Cannabismisbrauch dagegen auch im Bereich der untersuchten Aufmerksamkeitsfunktionen bessere Leistungen als Schizophrene ohne Cannabiskonsum, insbesondere solche mit höherem und regelmäßigem Konsum. Die Autoren interpretieren diesen Befund unter Hinweis auf die 'different-pathway'-Hypothese, nach der Schizophrene mit Substanzkonsum als Gruppe eine geringere Vulnerabilität für Schizophrenie aufweisen als solche ohne Substanzkonsum, was u.a. mit einem höheren kognitiven Funktionsniveau bzw. mit einer höheren Leistung in den neuropsychologischen Verfahren verbunden wäre (siehe Kap. 4.3).

Auch in der Studie von *Coulston et al. (2007)* zeigte sich ein großer Teil der komorbiden Schizophreniepatienten in einigen der untersuchten kognitiven Domänen den entsprechenden Probanden ohne Substanzkonsum überlegen. Probanden mit häufigem und Konsum kurz vor der Durchführung der Untersuchung waren insbesondere auch im Bereich der Aufmerksamkeit leistungsfähiger. Gleiches gilt für die erwähnte Studie von *Løberg & Hugdahl (2009)*; auch hier zeigten schizophrene Probanden mit Cannabiskonsum bessere Leistungen im Bereich der Aufmerksamkeit - gemessen durch 'Digit Vigilance Test', 'Continuous Performance Test' und 'Trail-Making-Test'.

Als Erklärung für die bessere Leistung Cannabis konsumierender Schizophrener im Bereich Aufmerksamkeit verweisen *Coulston et al. (2007)* auf die differentielle Wirkung bzw. medierende Funktion von (Endo-) Cannabinoiden auf die präfrontale Transmission. Hierauf könnte sich exogenes Cannabis bei Gesunden und Schizophrenen unterschiedlich auswirken, d.h. bei verminderten Levels an für Aufmerksamkeitsprozesse relevanten Neurotransmittern (insbes. Dopamin, Acetylcholin und Noradrenalin) für eine Steigerung der Transmission sorgen und dementsprechend förderlich auf die Aufmerksamkeitsfunktion wirken.

Wie u.a. schon im Kap. 4.3 erwähnt, könnte die Ursache für diese Ergebnisse auch in einer Heterogenität der untersuchten Gruppe der Cannabis missbrauchenden Schizophrenen liegen und zwar in dem Sinne, dass hierzu auch Probanden mit Cannabis induzierter oder einem Zustand nach toxischer Psychose gehörten, die keine oder weniger kognitive Defizite aufweisen.

Neuropsychologische Untersuchungen von Patienten mit toxischer oder drogeninduzierter Psychose sind nach Kenntnis des Referenten bislang offenbar nicht durchgeführt worden; von daher liegen diesbezüglich zur Domäne Aufmerksamkeit keine Befunde vor.

## 5.2 Arbeitsgedächtnis

### 5.2.1 Modelle, Neuropsychologie und -biologie von Arbeitsgedächtnisprozessen

Das einfachste, in der Allgemeinen Psychologie so bezeichnete Standardmodell (bzw. die Definition) des Arbeitsgedächtnisses kann mit *Salthouse (1990)* als „simultaneous processing and storage of information“ (S.104) beschrieben werden, d.h. in diesem Modell wird eine einheitliche zentrale kognitive Ressource für die gleichzeitige Kurzzeitspeicherung und Verarbeitung von Informationen angenommen. Dabei muss die (begrenzte) Gesamtkapazität auf beide Funktionen aufgeteilt werden, d.h. je effizienter die Verarbeitung ausgeführt wird, desto mehr Kapazität bleibt für die Speicherfunktion.

Das zur Zeit gängigste **Modell des Arbeitsgedächtnisses** von *Baddeley (2002)* ist im Gegensatz zum Standardmodell dadurch gekennzeichnet, dass es aus mehreren interagierenden Subsystemen (sog. 'slave systems') und einer kontrollierend regulierenden Instanz besteht. Diese Systeme werden ebenfalls als in ihrer Kapazität limitiert angesehen. Informationen im Arbeitsgedächtnis sind von lediglich vorübergehender Relevanz in einem kontinuierlichen Informationsverarbeitungsprozess. Gerade Letzteres grenzt diese Gedächtnisform am deutlichsten von anderen wie dem Kurz- und Langzeitgedächtnis ab und weist dem Arbeitsgedächtnis im Wesentlichen eine funktionale 'Arbeits-Rolle' in der Informationsverarbeitung zu.

*Baddeley (2002)* bezeichnet die genannten Subsysteme als 'phonologische Schleife', 'räumlich-visueller Skizzenblock' sowie 'episodischer Speicher'. Diese stehen mit einer 'zentralen Exekutive' jeweils in Wechselbeziehung (*siehe Abb. 5.6*).

Die 'phonologische Schleife' ermöglicht zum einen die Erfassung phonologischer Informationen im Sinne eines phonologischen Speichers ('phonological store'), zum anderen stellt sie ein System zur aktiven Wiederholung dieser Informationen ('articulatory rehearsal mechanism') zur Verfügung, was aufgrund der begrenzten Speicherkapazität des

phonologischen Speichers kontinuierlich dann erforderlich ist, wenn die Information länger aufrechterhalten und/oder manipuliert werden soll.

Der 'räumlich-visuelle Skizzenblock' ist zuständig für das nonverbale Einspeichern visueller und räumlicher Informationen; dies geschieht *Baddeley* zufolge mit Hilfe eines passiven visuellen Speichers für das temporäre Behalten visueller Merkmale von Objekten, räumlichen Gegebenheiten oder Szenen sowie eines aktiven räumlichen Mechanismus' für zielgerichtetes Handeln und Planen unter stabilen oder wechselnden räumlichen Situationen.

Die 'zentrale Exekutive' stellt eine Kontrolleinheit dar, der das Speichermanagement und die Verarbeitung und Integration der beiden Hilfssysteme unterliegt und ist immer dann erforderlich, wenn von einem automatisierten, reizgeleiteten Verhalten abgewichen werden muss bzw. eine flexible Handlungsplanung und kontextbezogene Entscheidungen notwendig sind. Dieser (zentrale) Teil des Konstrukts Arbeitsgedächtnis ist damit dem generellen Konzept der 'Exekutivfunktionen' sehr verwandt und hat keine im eigentlichen Sinne mnemonische Funktion.

Der von *Baddeley* zuletzt als zusätzliche Komponente ergänzte 'episodic buffer' (*Baddeley, 2002*) stellt wiederum als weiteres begrenztes Speichersystem die Schnittstelle von Arbeits- und Langzeit-, insbesondere dem episodischen Gedächtnis, dar (*siehe Abbildung 5.6*). Mit dem Langzeitgedächtnis interagiert der 'visuell-räumliche Skizzenblock' im Bereich der visuellen Semantik und die 'phonologische Schleife' in dem der Sprache, wie aus *Abbildung 5.6* zu ersehen ist.

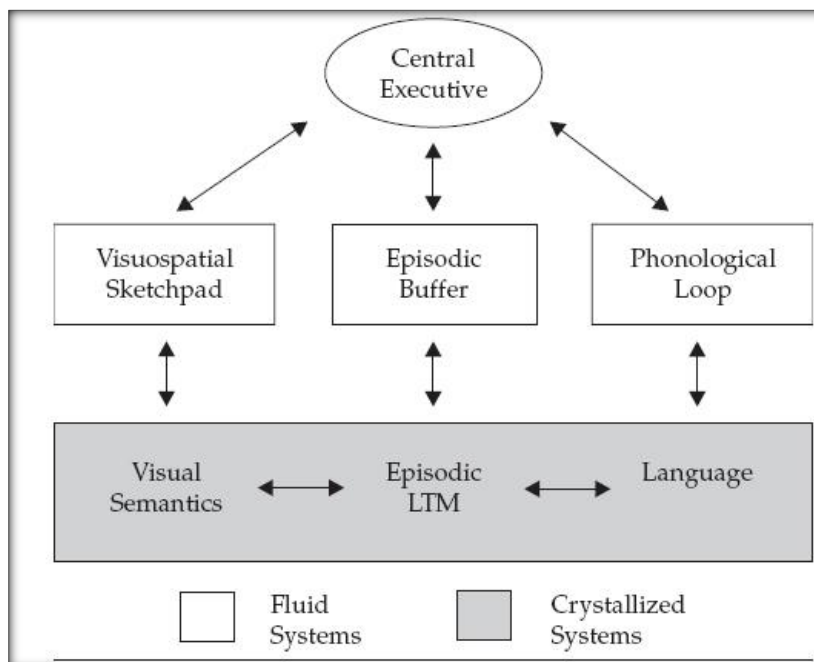


Abbildung 5.6: Das Arbeitsgedächtnismodell von *Baddeley* (2002) (*LTM*= long time memory; *Fluid Systems* = Bereich des Arbeitsgedächtnisses; *Crystallized Systems* = Bereich des Langzeitgedächtnisses)

Auch und vor allem außerhalb der klinischen Forschung hat das Konzept des Arbeitsgedächtnisses allgemein ein nicht unerhebliches Interesse gefunden, wenn es um die Untersuchung des Einflusses des Arbeitsgedächtnisses auf **komplexere Leistungsbereiche** bzw. die **allgemeine Intelligenz** geht. So wurde und wird in der Allgemeinen Psychologie die Kapazität des Arbeitsgedächtnisses neben der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit als (zweiter) wesentlicher Teil der kognitiven Basis von Intelligenz angesehen und in Studien – u.a. unter Verwendung der N-Back-Task (s.u.) – als solcher bestätigt (*Hockey & Geffen, 2004*).

Inhaltlich wurde im englischsprachigen Raum anfänglich eine sehr enge Beziehung des Arbeitsgedächtnisses zum 'reasoning'-Faktor der Intelligenz gefunden bzw. durch die Auswahl der entsprechenden Untersuchungsmethoden auch nahegelegt, da es zu einer starken Überschneidung der Aufgaben für die beiden Fähigkeiten kam. In weiteren Studien, in denen stärker auf die Einzelkomponenten des Arbeitsgedächtnisses analog dem Baddeley'schen Modells Bezug genommen wurde, fanden sich - von wenigen signifikanten Korrelationen zu einzelnen domänenspezifischen 'reasoning'-Faktoren abgesehen - eher domänenunspezifische Zusammenhänge zur 'fluid intelligence' (*Kane, Hambrick, Tuholski, Wilhelm, Payne et al., 2004; Shah & Miyake, 1996*).

Neben der genannten 'N-Back-Task', die im Einzelnen in Kap. 7.3.3 erläutert wird, existieren eine Reihe von einschlägigen **Paradigmen zur Untersuchung von Arbeitsgedächtnisprozessen**, die sich meistens hinsichtlich ihrer Domäne (z.B. sprachlich, räumlich) und darin unterscheiden, ob das gespeicherte Material lediglich 'gehalten' ('maintenance of information') und reproduziert oder manipuliert ('manipulation of the maintained information') werden soll (*Cannon, Glahn, Junghoon, van Erp, Karlsgodt et al., 2005*).

Inspiziert wurden viele der Untersuchungsverfahren einschließlich der n-back-task vom sog. 'Sternberg-Test' (Sternberg Item Recognition Paradigma) (*Sternberg 1966*), mit dessen Hilfe die Fähigkeit zum Abruf von zuvor Gelerntem aus dem Kurzzeitgedächtnis untersucht werden kann. Hierbei müssen die Probanden eine kurze Liste von Ziffern lernen, nach einem variabel gestaltbarem Zeitraum (dem 'delay') wird eine Ziffer genannt und die Versuchsperson muss so schnell wie möglich entscheiden, ob diese zur gelernten Liste gehört.

Mit diesem wie ähnlichen Tests, den sog. 'delayed-response', 'delayed-matching-to sample'- bzw. 'item-recognition'-Tests, die in der Gedächtnisforschung vielfach Verwendung fanden, ist bezogen auf das Konstrukt 'Arbeitsgedächtnis' nur die Überprüfung der 'maintenance-Funktion' (s.o.) möglich. Neuere experimentelle Varianten des 'Sternberg'-Paradigmas beinhalten parametrisierte Manipulationskomponenten (z.B. durch Hervorhebung einzelner Ziffern durch kurzes Aufleuchten) (vgl. *Wolf & Walter, 2008*) oder die Verwendung „artikulatorischer Suppression“ (*Gruber, Gruber & Falkai, 2005*), wobei die Probanden beispielweise durch die kontinuierliche Wiederholung sinnloser Silben am verbalen Rehearsal (s.o.) gehindert werden.

Zu den 'delayed response'-Paradigmen gehören die bekannten, von *Goldman-Rakic (1994)* bei Primaten mit und ohne Läsion im Bereich des dorsolateralen präfrontalen Kortex durchgeführten räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgaben, die als grundlegend für den Nachweis

der Beteiligung des präfrontalen Kortex an der 'maintenance'-Funktion innerhalb des Arbeitsgedächtnisses sowie der entsprechenden Neurotransmittersysteme gelten können (s.u.). In der Standarddurchführung wird Affen ein Stück Essen an einer bestimmten Stelle gezeigt, anschließend durch eine blickdichte Scheibe verdeckt. Nach einem 'delay' wird das Subjekt dazu gebracht, die richtige Stelle aus mehreren Alternativen zu wählen.

Darüber hinaus werden bei humanen Probanden Nachsprechverfahren z.B. von Zahlenreihen mit einer 'Vorwärts'- und einer 'Rückwärts'-Anweisung eingesetzt. Die 'Vorwärts'-Bedingung testet dabei in erster Linie die Aufrechterhaltung des gespeicherten Materials, die 'Rückwärts'-Bedingung darüber hinaus Abgleichs- und Manipulationsprozesse.

Als weitere klassische Arbeitsgedächtnis-Test-Varianten können das 'Brown-Peterson'- und das 'letter-number'-Paradigma gelten. Bei Ersterem wird nach einer kurzen Präsentation eines (verbalen) Stimulus eine konkurrierende Aufgabe mit Distraktorcharakter durchgeführt, um anschließend eine Wiedergabe der zuvor präsentierten Stimuli zu verlangen (vgl. *Wolf & Walter, 2008*). Im 'letter-number'-Paradigma müssen zuvor präsentierte unterschiedliche Zahlen- und Buchstabenkombinationen in aufsteigender oder alphabetischer Reihenfolge umsortiert bzw. entsprechend wiedergegeben werden.

Die Konzepte der **neuronalen Implementierung von Arbeitsgedächtnisprozessen** variieren z.T. erheblich, Einigkeit herrscht aber über die zentrale Rolle des präfrontalen Kortex, insbesondere in seinen dorsolateralen Anteilen (d.h. Brodmann-Areale 9 und 46). Hierfür findet sich eine Vielzahl von mittels funktioneller Bildgebung und Neuromonitoring-Methoden erhaltenen Belegen an Normalprobanden. Auch tierexperimentelle Ergebnisse unterstützen die Bedeutung dieser Region (*Markowitsch, 2006*). Weiterhin ist unstrittig, dass komplexe kognitive Prozesse wie das Arbeitsgedächtnis von Gruppen miteinander verbundener Gehirnregionen geleistet werden, die große sog. kortikale Netzwerke bilden. Dementsprechend sind es vor allem parietale Regionen wie der Sulcus parietalis inferior und superior, die zusammen mit präfrontalen als Hauptkomponenten des Arbeitsgedächtnisses angesehen werden, wie *Owen, McMillan, Laird & Bullmore (2005)* in ihrer großen Metanalyse nachweisen konnten. Im Rahmen des Netzwerkes werden diese Areale durch den Einfluss der hippocampalen Formation und des Zerebellums ergänzt.

Als nicht entschieden muss die Frage angesehen werden, auf welche Weise Arbeitsgedächtnisfunktionen im Frontalhirn implementiert sind. Dabei gibt es derzeit zwei konkurrierende Hauptkonzepte: Das eine, sog. domänenspezifische Modell nimmt an, dass die funktionell-anatomische Organisation des präfrontalen Kortex auf dem Inhalt der Information basiert (*Goldman-Rakic, 1996*). Dieses Modell beruht entscheidend auf bei nicht-menschlichen Primaten gewonnenen Daten und postuliert, dass Areale dorsal des Sulcus principalis bei Affen auf die Verarbeitung visuell-räumlicher Informationen spezialisiert sind, während ventral davon gelegene Areale des präfrontalen Kortex nicht-räumliche, objektbezogene Informationen verarbeiten. Trotz einiger Schwierigkeiten, diese Ergebnisse auf den Menschen zu übertragen, lassen die Ergebnisse einiger funktionell-bildgebenden Untersuchungen an Menschen ein zumindest teilweise ähnliches Funktionsprinzip vermuten (*Ullsperger & von Cramon, 2006*).

Allerdings fanden aktuelle Metaanalysen beim Vergleich von Aktivierungen bei räumlichen und nicht-räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgaben ebensolche in den gleichen Arealen des präfrontalen Kortex, speziell im Bereich des Gyrus frontalis medius (Brodmann-Areale 9 und 46) und Unterschiede nur in den posterioren Assoziationskortexen. Dementsprechend postuliert das andere, sog. funktionsspezifische Modell, dass der präfrontale Kortex polymodal arbeitet, jedoch einzelne Areale auf bestimmte kognitive Teilfunktionen des Arbeitsgedächtnisprozesses spezialisiert sind (*Owen, Stern, Look, Tracey, Rosen et al., 1998*). Als Nachweis hierfür können eine Vielzahl von PET- und fMRT-Studien gelten, in denen Aktivierungen des ventro-lateralen präfrontalen Kortex (Brodmann-Areale 47, 44, 45) beim Halten ('maintenance') von Informationen im Arbeitsgedächtnis nachgewiesen werden konnten, während bei der Manipulation von Arbeitsgedächtnisinhalten zusätzlich Areale im Bereich der Brodmann-Areale 9 und 46 bzw. des dorsolateralen präfrontalen Kortex aktiviert waren.

*D'Esposito, Bradley & Rypma (2000)* wiederum konnten einen Einfluss des Ausmaßes der Anforderungen an das Arbeitsgedächtnis auf die Beteiligung verschiedener Hirnareale nachweisen; bei hoher Arbeitsgedächtnisbelastung zeigten sich bei Halteaufgaben Aktivierungen auch im dorsolateralen präfrontalen Kortex. Ein vergleichbarer Effekt zeigte sich bei Manipulationsaufgaben sehr viel geringer ausgeprägt. Denkbar wäre, dass höhere Anforderungen auch einen Strategiewechsel verursachen und damit andere Fertigkeiten erforderlich werden, die neuronal anders implementiert sind. Bei Arbeitsgedächtnisprozessen hat der dorsolaterale im Vergleich zum ventrolateralen präfrontalen Kortex also offensichtlich eine größere Bedeutung bei höherem Niveau der Anforderung.

Experimentelle Studien u.a. am Tiermodell konnten nachweisen, dass Dopamin der Schlüssel-**Neurotransmitter** in der Regulation des Arbeitsgedächtnisses innerhalb des präfrontalen Kortex ist (*Aalto, Brück, Laine, Nägren & Rinne, 2005*). Durch Einzelzellableitungen konnte gezeigt werden, dass Arbeitsgedächtnisaktivität mit vor allem tonischer neuronaler Aktivität assoziiert ist, die durch Beeinflussungen der Dopamintransmission moduliert werden kann (*Goldman-Rakic, 1996*). Studien am Tiermodell konnten auch zeigen, dass Arbeitsgedächtnisaufgaben eine Dopaminausschüttung im präfrontalen Kortex von Affen (*Wantanabe, Kodama & Hikosaka, 1997*) und Ratten (*Phillips, Ahn & Floresco, 2004*) verursachen. Beim Menschen ergibt sich diesbezüglich indirekte Evidenz durch die Steigerung von Arbeitsgedächtnisleistungen durch Substanzen, die die Dopaminausschüttung fördern (*Müller, von Cramon & Pollmann, 1998*).

Vermittelt werden die Effekte des Dopamins auf das Arbeitsgedächtnis offenbar im Wesentlichen über die Dopamin - D<sub>1</sub>- Rezeptoren, die im Vergleich mit den im mesolimbischen System dominierenden D<sub>2</sub>-Rezeptoren im präfrontalen Kortex überwiegen. Die Gabe von D<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten verursacht bei Primaten bei der Durchführung einer räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgabe mehr Fehler und eine längere Latenz der Reaktion (*Goldman-Rakic, 1999*). Im Humanexperiment förderte die Gabe eines gemischten D<sub>1</sub>/D<sub>2</sub>-Rezeptor-Agonisten, nicht aber eines D<sub>2</sub>-Agonisten allein die Leistung in einer visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgabe (*Müller, von Cramon & Pollmann, 1998*).

In den Studien von *Goldmann-Rakic (1999)* zeigte sich zudem ein deutlicher Dosisseffekt, d.h. bei hohen Dosen des D<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten fand sich eine nicht spezifische Hemmung des Feuerns der präfrontalen Neurone, bei niedrigeren Dosen förderten D<sub>1</sub>-Antagonisten spezifisch die Aktivität der gedächtnisbezogenen präfrontalen Neurone ('memory fields') während der 'delay'-Phase der Arbeitsgedächtnisaufgabe (s.o.). Dies spricht für eine umgekehrt 'U-förmige' Beziehung zwischen der Arbeitsgedächtnisleistung und der D<sub>1</sub>-Rezeptor-Aktivierung, d.h. das optimale Ausmaß an (extrazellulärer) Dopaminkonzentration und kortikaler Rezeptor-Aktivierung charakterisiert u.a. den Status der normalen kognitiven Arbeitsgedächtnisleistung.

**Genetische Befunde** bei gesunden Probanden weisen ebenfalls auf die Bedeutung der dopaminergen Transmission im präfrontalen Kortex bei Arbeitsgedächtnisprozessen hin. Untersucht wurde dabei besonders das Catechol-O-Methyltransferase (COMT) - Gen, das als einschlägiges Kandidatengen für Schizophrenie gilt (*siehe Kap. 2.2.3*). Das COMT-Gen kodiert für ein dopaminabbauendes Enzym (die Catechol-O-Methyltransferase), wobei der weit verbreitete Val<sup>158</sup>Met-Polymorphismus an unterschiedliche Enzymfunktionen bzw. die Effektivität des Dopaminabbaus geknüpft ist. Im Vergleich zu Val<sup>158</sup>-Homozygoten zeigen Met<sup>158</sup>-Homozygote eine um 35-50% niedrigere zerebrale COMT-Aktivität, was im Effekt zu höheren extrasynaptischen Dopaminspiegeln im präfrontalen Kortex führt. Dementsprechend zeigte sich in Untersuchungen von *Egan et al. (2001)* sowie *Goldberg et al. (2003)* auch bei gesunden Probanden der Val/Val-Genotyp (mit dem höchsten Dopaminabbau und der niedrigsten präfrontalen Dopaminaktivität) assoziiert mit der niedrigsten und langsamsten Leistung in der N-Back-Task. Der Met/Met-Genotyp (mit dem niedrigsten Dopaminabbau und höherer präfrontaler Dopaminaktivität) war verbunden mit der höchsten Leistung in der N-Back-Task. Heterozygote Individuen zeigten intermediäre Leistungen. Auch *Turnbridge, Harrison & Weinberger (2006)* betonen in ihrem Review die Bedeutung der COMT-Aktivität für die Funktion des präfrontalen Kortex und insbesondere des Arbeitsgedächtnisses. Eine aktuelle Studie von *Dennis, Need, LaBar, Waters-Metenier, Cirulli et al. (2009)* konnte bei Gesunden zwar keine Effekte des COMT Val<sup>158</sup>Met-Genotyp auf kognitive Verhaltensmaße, wohl aber auf die mit bildgebenden Verfahren festgestellte neuronale Aktivität u.a. im präfrontalen Kortex nachweisen.

## 5.2.2 Störungen des Arbeitsgedächtnisses bei Schizophrenie

Das Arbeitsgedächtniskonzept hat innerhalb der neurowissenschaftlichen Schizophrenieforschung in den letzten 15 Jahren ganz wesentlich dazu beigetragen, neurobiologisch geprägte Modelle schizophrener Störungen und schizophrener Psychopathologie zu generieren und zu differenzieren (*Wolf & Walter, 2008*). Zeitweise wurde ein Arbeitsgedächtnisdefizit als zentrale kognitive Störung schizophrener Patienten angesehen, u.a. da sich Bezüge zu anderen kognitiven Störungen **und** klinischen Symptomen herstellen ließen (*Goldman-Rakic, 1994*). Obwohl in der neueren neurowissenschaftlichen, insbesondere neuropsychologischen Schizophrenieforschung seit längerem die Wechselwirkungen

verschiedener kognitiver Funktionen bzw. Defizite betont werden, wird auch aktuell dem Arbeitsgedächtnisdefizit oft eine Rolle als Kernstörung der Schizophrenie zugeordnet (s.u.) (Silver, Feldman, Bilker & Gur, 2003).

Aufgrund von Metaanalysen muss man in jedem Fall davon ausgehen, dass schizophrene Patienten im Vergleich mit anderen kognitiven Funktionen ausgeprägte Funktionseinbußen im Arbeitsgedächtnisbereich aufweisen (Heinrichs & Zakzanis, 1998) und sich diese Defizite über verschiedene Methodiken der Untersuchung hinweg zeigen (Lee & Park, 2005). In ihrem am Modell von Baddeley (2002) (siehe Kap. 5.2.1) orientierten Review konnten Kebir & Tabbane (2008) zeigen, dass Schizophrene Defizite in allen Subsystemen des Arbeitsgedächtnisses aufweisen, im Speziellen sowohl im Bereich der 'phonologischen Schleife', dem 'visuell-räumlichen Skizzenblock' wie auch der 'zentralen Exekutive'. Dasselbe Ergebnis erbrachte die Metaanalyse von Forbes, Carrick, McIntosh & Lawrie (2009) mit 187 inkludierten 'working memory'-Studien. Die Defizite haben sich in nahezu allen Studien als weitgehend unabhängig von prämorbidem Intelligenz, Schulausbildung, Alter und Geschlecht erwiesen.

Dysfunktionen von Arbeitsgedächtnisprozessen bei Schizophrenen zeigten sich in den Studien in allen Modalitäten bzw. domänenübergreifend, möglicherweise mit einem leichten Übergewicht im Bereich visuell-räumlicher Defizite und der 'zentralen Exekutive'. Veränderungen von spezifischen Aufgaben-Parametern, wie z.B. die Verlängerung des 'delay' (siehe Kap. 5.2.1), wirkten sich nicht (zusätzlich) negativ auf die Arbeitsgedächtnisleistung aus (Lee et al., 2005), was als Hinweis auf prozessspezifische Unterschiede der entsprechenden Defizite Schizophrener interpretiert werden kann. Solcher Art Unterschiede fanden auf direktem Wege Cannon et al. (2005): Wie aus Abbildung 5.7 ersichtlich ist, zeigten schizophrene Probanden in einer visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgabe im Gegensatz zu Gesunden einen deutlichen Unterschied bei einer kombinierten 'maintenance-manipulation'- im Vergleich mit einer reinen 'maintenance'-Aufgabe. Auch fanden sich bei Schizophrenen signifikant größere Effekte des Ausmaßes des zu Behaltenden bzw. der Gedächtnisanforderung (hier Anzahl von zu behaltenden Orten/ Stellen auf dem Bildschirm).



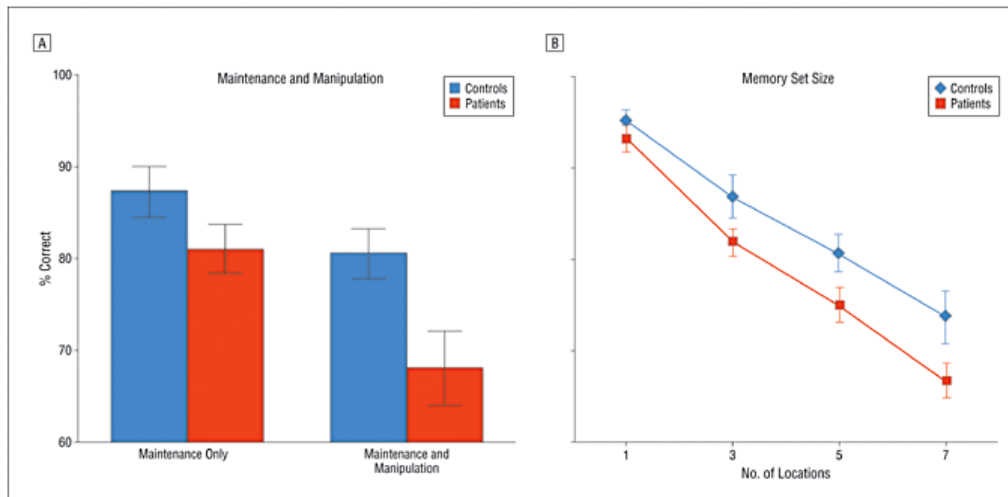


Abbildung 5.7: Leistungen Schizophrener und gesunder Kontrollen in einer visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgabe in Abhängigkeit von der Aufgabenart (A) ('maintenance' und 'manipulation') und Gedächtnisanforderung (B) ('memory set size') (aus Cannon *et al.*, 2005)

Auch Perry *et al.* (2001) fanden entsprechende Unterschiede zwischen schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollen beim Vergleich einer reinen 'Transient Online Storage'-Aufgabe (Zahlen-Nachsprechen) und einer Aufgabe im Sinne des Letter-Number-Paradigmas (siehe Kap. 5.2.1), so dass insgesamt von einer Prozessspezifität der Arbeitsgedächtnisdefizite Schizophrener gesprochen werden kann (Wolf *et al.*, 2008).

Arbeitsgedächtnisdefizite haben sich zudem als dauerhaft bzw. im Wesentlichen unbeeinflusst vom klinischen Status wie der Krankheitsdauer oder anderen Variablen des Verlaufs wie Häufigkeit der Rezidive erwiesen (Tyson, Laws, Roberts & Mortimer, 2005). Sie zeigten sich auch bei nicht-medizierten Ersterkrankten (Krieger, Lis, Cetin, Gallhofer & Meyer-Lindenberg, 2005), wie auch insgesamt kein ausgeprägter Einfluss von Neuroleptika nachgewiesen werden konnte, ev. mit Ausnahme einiger sog. 'Atypika', bei denen ein fördernder Einfluss nicht auszuschließen ist (Keefe, Sweeney, Gu, Hamer, Perkins *et al.*, 2007b; Keefe *et al.* 2007a). Arbeitsgedächtnisdefizite sind signifikant korreliert mit Maßen der Prognose - auch und vor allem nach entsprechenden Trainingsprogrammen - und haben sich als sehr guter Prädiktor für Variablen der sozialen Anpassung (wie z.B. die Dauer des Verbleibs in einem Angestelltenverhältnis) erwiesen (Wolf, Vasic & Walter, 2006).

Verschiedene Studien zeigten Auffälligkeiten im Bereich des Arbeitsgedächtnisses auch bei nicht-erkrankten Verwandten von Schizophrenen, wenn auch in deutlich abgeschwächtem Ausmaß. So fanden Conklin, Curtis, Calkins & Iacono (2005) in einer Untersuchung, die sowohl die domänen- wie auch prozessspezifische Anforderungen variierte, Defizite bei den Verwandten im Gegensatz zu den schizophrenen Patienten nur, wenn die Aufgabe wesentlich exekutive bzw. manipulative Anforderungen stellte. Die größten Schwierigkeiten zeigten die Verwandten beim 'letter-number'-Paradigma. Zudem konnte gezeigt werden, dass bei Schizophrenen Defizite im räumlichen Arbeitsgedächtnis bereits vor Ausbruch der Erkrankung vorhanden sind und dass diejenigen Probanden, die im Verlauf manifest

erkrankten, vor Ausbruch der Erkrankung eine relativ schlechtere Testleistung aufwiesen (Smith, Park & Cornblatt, 2006; Tabraham, Brett, Johns, Broome, Woolley et al., 2006).

Nicht zuletzt aufgrund dieser Befunde werden Arbeitsgedächtnisstörungen als mögliche kognitive Endophänotypen der Schizophrenie genannt (Gur et al., 2007), zumal sich diese offenbar reliabel auch bei Patienten mit schizophrenieformen, schizoaffektiven oder schizotypen Störungen aufzeigen lassen (vgl. Wolf et al., 2006).

Analog zu den Erkenntnissen zur neuronalen Implementierung von Arbeitsgedächtnisprozessen stand und steht der dorsolaterale präfrontale Kortex im Zentrum bildgebender bzw. hirnbildgebender Aktivierungsstudien, bei denen Arbeitsgedächtnisaufgaben verwendet werden. Die Ergebnisse hierzu haben die neurobiologische 'Hypofrontalitätshypothese' der Schizophrenie (siehe Kap. 2.2.1) ganz wesentlich beeinflusst.

In struktureller Hinsicht konnten allerdings kaum präfrontale Volumendefizite oder Integritätsstörungen neuronaler Faserbündel, insbesondere im dorsolateralen präfrontalen Kortex bzw. dem Brodman-Areal 46, festgestellt werden, die mit gefundenen Arbeitsgedächtnisdefiziten grundsätzlich und im Ausmaß korrelieren würden (Zuffante, Leonard, Kulda, Bauer, Doty et al., 2001). Wohl aber fanden sich mit Arbeitsgedächtnisdefiziten verbundene Konnektivitätsstörungen u.a. zwischen dem präfrontalen Kortex und dem Zerebellum (Schlösser et al., 2003), ein Befund, der mit der von Andreasen et al. (1999) propagierten 'kognitiven Dysmetrie' in Einklang steht (siehe Kap. 2.3.3.2). Auch generell scheinen sich schizophrene Patienten von Gesunden bei der Interaktion verschiedener Hirnareale bzw. den entsprechenden Konnektivitätsmustern bei gleichen (Arbeitsgedächtnis-) Anforderungen nachhaltig im Sinne verminderter Effektivität des Netzwerkes zu unterscheiden, wobei ein Schwerpunkt bei gestörten frontotemporalen Interaktionen zu liegen scheint (Meyer-Lindenberg, Poline, Kohn, Holt, Egan et al., 2001). Dies wird in der Konnektivitätshypothese der Schizophrenie ebenfalls so angenommen (siehe Kap. 2.3.3.1).

Funktionell bildgebende Verfahren haben eindeutige Dysfunktionen im präfrontalen Kortex schizophrener Patienten in Verbindung mit Arbeitsgedächtnisdefiziten nachweisen können, deren Ergebnisse zur Hypothese der funktionellen Hypofrontalität (siehe Kap. 2.3.2.2) passen bzw. geführt haben (Gruber, 2008). Bei zunehmender Arbeitsgedächtnisbelastung zeigte sich in vielen Studien nicht nur eine stärkere Leistungsabnahme sondern gleichzeitig auch eine Reduktion des Blutflusses im Rahmen einer PET bzw. Hypoaktivierungen in der fMRT im dorsolateralen präfrontalen Kortex, was als funktionelle Schwäche dieses Hirnareals und Grundlage der Arbeitsgedächtnisstörungen Schizophrener angesehen werden kann.

Bei funktionell-bildgebenden Untersuchungen mit Arbeitsgedächtnisaufgaben als Stimulationsparadigmen zeigten sich die in Kap. 2.3.2.2 erläuterten widersprüchlichen Befunde mit fehlenden Unterschieden im Vergleich zu den Aktivierungsmustern Gesunder und sogar Hyperaktivierungen der für das Arbeitsgedächtnis relevanten Hirnareale, insbesondere des dorsolateralen präfrontalen Kortex. Die Gruppe um Callicott (Callicott, Bertolino, Matney, Langheim, Duyn et al., 2000; Callicott et al., 2003) stellte dies in Studien

mit Schizophrenen mit relativ guten Leistungen in Arbeitsgedächtnisaufgaben fest und entwickelte daraufhin die (in Kap. 2.3.2.2 erläuterte) Hypothese der 'physiologischen Ineffizienz'. Abbildung 5.8 zeigt die vermutete bei Schizophrenen nach links verschobene umgekehrt U-förmige Beziehung zwischen dem Ausmaß der Aktivierung der relevanten Hirnareale und den Arbeitsgedächtnisanforderungen.

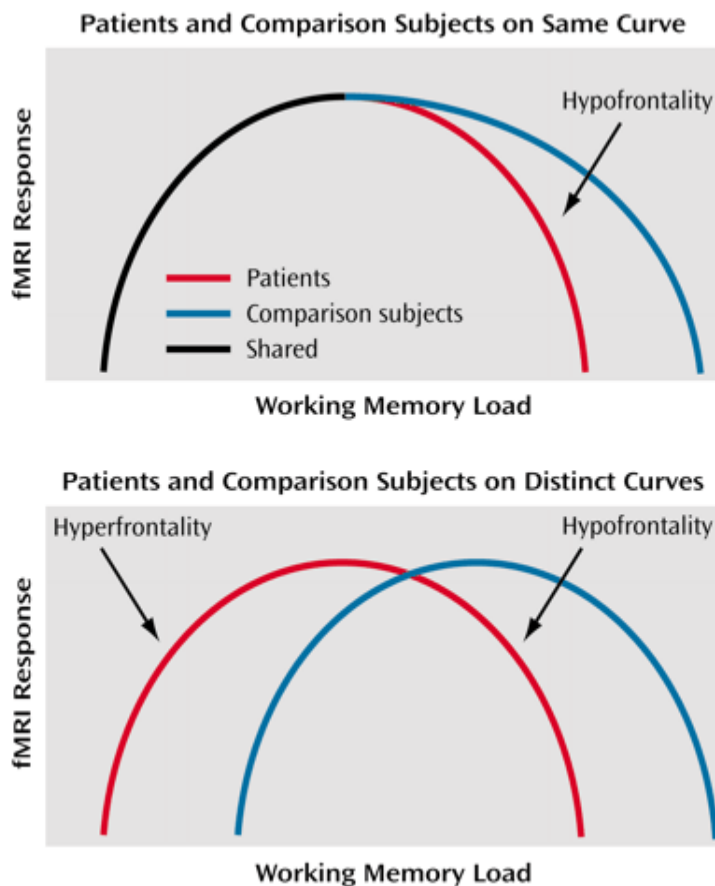


Abbildung 5.8: Vergleich der Kurven von fMRT-Aktivierungen von Schizophrenen und gesunden Kontrollen in Abhängigkeit vom Ausmaß der Arbeitsgedächtnisanforderungen (aus Callicot et al., 2003)

Weitere Studien konnten die Befunde unter Verwendung der parametrisierten N-Back-Task replizieren und damit die Hypothese von Callicott bestätigen (z.B. Carter, Perlstein, Ganguli, Brar, Mintun et al., 1998; Jansma, Ramsey, van der Wee & Kahn, 2004). Auch eine aktuelle große Multicenterstudie, die FBIRN-Studie, bestätigte die Ineffizienz des dorsolateralen präfrontalen Kortex, die sich je nach Aufgabenanforderung in Richtung einer Hypo- wie auch einer Hyperfrontalität äußern kann (Potkin, Turner, Brown, McCarthy, Greve et al., 2009). Die bei Schizophrenen bei steigenden Arbeitsgedächtnisanforderungen 'früher' einsetzende Hyper- wie auch Hypoaktivierung des dorsolateralen präfrontalen Kortex korrespondiert im Übrigen mit den im vorherigen Abschnitt erwähnten Befunden von Rypma & D'Esposito (1999) zu der besonderen Bedeutung dieses Hirnareals bei steigenden Arbeitsgedächtnisanforderungen. Schizophrene Probanden würden demnach bei steigenden Anforderungen eventuell auch früher einen Strategiewechsel zeigen.

Auch die mit Hilfe der Kernspinresonanztomographie gemessenen Konzentrationen von N-Acetyl-Aspartat im dorsolateralen präfrontalen Kortex sind bei der Durchführung von Arbeitsgedächtnisaufgaben wie der N-Back-Task bei Schizophrenen im Vergleich zu gesunden Kontrollen reduziert, was mit dem Ausmaß der gemessenen neuronalen Aktivierung korreliert, wie eine Studie von *Bertolino, Esposito, Callicott, Matthey, Van Horn et al. (2000)* zeigt. Die Konzentrationen von N-Acetyl-Aspartat, einer neuronenspezifischen Aminosäure, sind bei Beeinträchtigungen der neuronalen Integrität vermindert. Von daher liegt aufgrund dieser Befunde eine Einschränkung der funktionalen Integrität zumindest eines Teils der Neurone des dorsolateralen präfrontalen Kortex nahe, die die funktionale Kapazität des Arbeitsgedächtnisnetzwerkes vorhersagbar behindert bzw. was sich als entsprechend limitierender Faktor auswirkt.

Auffällige Aktivierungsmuster sind bei Schizophrenen nicht auf den dorsolateralen präfrontalen Kortex beschränkt, wie eine Metaanalyse von *Glahn, Ragland, Abramoff, Baret, Laird et al. (2005)* zeigen konnte. Zusätzlich zur Hypoaktivierung des dorsolateralen präfrontalen Kortex fanden sich bei Schizophrenen im Gegensatz zu Gesunden u.a. erhöhte Aktivierungen im anterioren Zingulum und anderen Elementen des arbeitsgedächtnis-spezifischen Netzwerkes mit eventueller kompensatorischer Funktion, wie dies in der Hypothese der Schizophrenie als Netzwerkstörung postuliert wird (*siehe Kap. 2.3.2.2*). Abbildung 5.9 zeigt die abweichenden Aktivierungsmuster von Schizophrenen im Vergleich zu Gesunden.

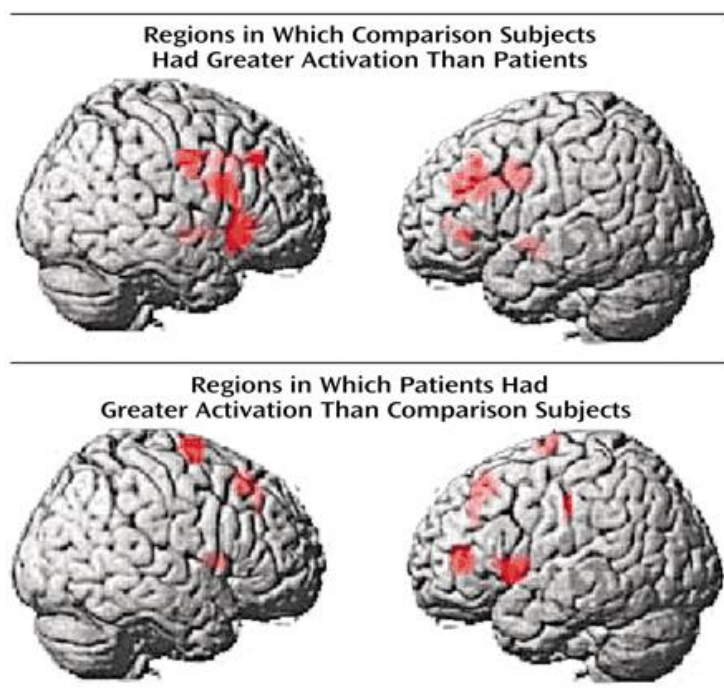


Abbildung 5.9: Areale mit Hyper- und Hypofrontalität bei Schizophrenen (*im Bild rechts*) im Vergleich mit Kontrollprobanden (*im Bild links*) bei Durchführung einer Arbeitsgedächtnisaufgabe (N-Back-Task) (aus *Callicott et al., 2003*)

Mehrere Studien, z.B. von *Abi-Dargham, Mawlawi, Lombardo, Gil, Martinez et al. (2002)* konnten mit Hilfe einer PET und der Gabe eines selektiven D<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten den in Kap. 5.1.2 erläuterten direkten Zusammenhang zwischen der D<sub>1</sub>-Rezeptorverfügbarkeit und den Arbeitsgedächtnisleistungen auch bei medikamentennaiven bzw. -freien Schizophrenen nachweisen. Variationen des COMT-Gens (*siehe Kap. 5.1.2*) zeigten sich bei Schizophrenen auch korreliert mit der Arbeitsgedächtnisleistung, ebenso bei nicht erkrankten Zwillingen Schizophrener (*Goldberg et al., 2003*).

Bzgl. des ätiologischen Faktors der mütterlichen Infektionserkrankung während der Schwangerschaft (*siehe Kap. 2.2.1*) fanden sich in einer Studie von *Brown, Vinogradov, Kremen, Poole, Deicken et al. (2009)* Zusammenhänge zu Arbeitsgedächtnisleistungen. Schizophrene Patienten, die einer Infektion in utero ausgesetzt waren, zeigten im Vergleich mit nicht einer Infektion ausgesetzten Schizophrenen deutliche Defizite im Rückwärts-Zahlennachsprechen und dem 'letter-number'-Paradigma.

Die erwähnte Sichtweise der Arbeitsgedächtnisdefizite als Kernstörung der Schizophrenie gründet sich u.a. auf Studien zum Zusammenhang dieser mit anderen neuropsychologischen bzw. kognitiven Beeinträchtigungen schizophrener Probanden. *Silver et al. (2003)* fanden bei chronisch Schizophrenen im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe signifikante Korrelationen des (defizitären) Arbeitsgedächtnisses ('maintenance'-Funktion) mit anderen Gedächtnisleistungen (gemessen u.a. mit dem Benton-Test und einem Gesichter-Wiedererkennungstest), einfachen motorischen Funktionen (Finger-Tapping-Test) und visuomotorischer Koordination. Zusammenhänge zur Aufmerksamkeitsfunktion generell fanden sich nicht. Interpretiert wurden die Befunde in dem Sinne, dass die verminderte 'maintenance'-Arbeitsgedächtnisfunktion die Leistung Schizophrener in anderen kognitiven Funktionen begrenzt und von daher als grundlegende Störung anzusehen ist. In der genannten Studie zeigte sich zudem eine Verbindung zu der Negativ- (SANS), nicht aber zur Positivsymptomatik (SAPS) der Störung. *Perlstein, Carter, Noll & Cohen (2001)* fanden Korrelationen der Arbeitsgedächtnisleistungen Schizophrener sowie der entsprechenden Auffälligkeiten im dorsolateralen Kortex mit Symptomen der Desorganisation aus der PANSS einschließlich Begriffsbildungsstörungen, Manierismen und Abstraktionsdefiziten.

Ursprünglich hatte vor allem die Gruppe um *Goldman-Rakic (1994)* Verbindungen von Arbeitsgedächtnisstörungen zu formalen und inhaltlichen Denkstörungen der Schizophrenie hergestellt bzw. Arbeitsgedächtnisdefizite als grundlegendes kognitives Substrat hierfür angesehen. Die Feststellung *Shakows (1963)*, dass Schizophrene

"react to old situations as if they were new ones, and to new situations as if they were recently past ones" (S. 303)

wurde von der Autorin als Ausdruck eines zentralen Arbeitsgedächtnisdefizits interpretiert. Auch seien autistische, idiosynkratische und bizarre Äußerungen bis hin zum Symptom des Wortsalats Ausdruck der Unfähigkeit, Worte und Begriffe im Sinn zu behalten. Ebenfalls ist der Mangel an Initiative, Plänen und Zielen bei vielen Schizophrenen hierauf zurückzuführen

- durchaus vergleichbar mit Patienten mit Frontalhirnschädigungen. *Goldman-Rakic (1994, S. 354)* argumentiert zusammenfassend:

"The ability to keep ideas in mind - working memory - is the basic psychological process that allows 'active mental operations' and prevents the tyranny of external stimuli."

In Hinsicht auf die vorliegende Arbeit scheinen die Erkenntnisse zum Arbeitsgedächtnisdefizit Schizophrener insgesamt qualitativ wie quantitativ ausreichend spezifisch zu sein, um den Einsatz eines entsprechenden Überprüfungsinstruments wie der N-Back-Task zur Beantwortung der differentialdiagnostischen Fragestellung als gerechtfertigt ansehen zu können.

### 5.2.3 Auswirkungen akuten und chronischen Cannabiskonsums auf das Arbeitsgedächtnis

Im Fokus der neurowissenschaftlichen Forschung im Bereich der Folgen akuten oder chronischen Cannabiskonsums standen bzw. stehen in besonderem Maße Beeinträchtigungen von Gedächtnisfunktionen. Der Grund hierfür dürfte u.a. in der im Kapitel 3.2.2.2 erläuterten Verteilung der Cannabinoid-Rezeptoren im menschlichen (und tierischen) Gehirn mit besonders hoher Dichte in präfrontalen Arealen und dem Hippocampus liegen. Ebenso dürften die Erkenntnisse zur Rolle des Endocannabinoidsystems bei Gedächtnisfunktionen insbesondere bzgl. aversiver Erinnerungen hierbei eine Rolle spielen. Der (im gleichen Kapitel) erläuterte Einfluss endogener und exogener Cannabinoide auf neuronale Plastizitätsprozesse legt ebenfalls entsprechende Effekte auf Gedächtnisfunktionen nahe. Klinischerseits spielen mnestiche Störungen als Folge chronischen Cannabiskonsums eine prominente Rolle insbesondere im Zusammenhang mit dem (als Krankheitsentität umstrittenen) 'amotivationalen Syndrom' (*siehe Kap. 3.2.2.3*).

Unstrittig ist angesichts der vorliegenden Studien, dass **akuter Cannabiskonsum** zu Funktionsbeeinträchtigungen auf allen Stufen des Gedächtnisses führt (*siehe aktuelles Review von Ranganathan & D'Souza, 2006*). Ein besonderer Schwerpunkt scheint im Bereich des Kurzzeitgedächtnisses zu liegen, in der Literatur dominieren Studien zum episodischen und verbalen Kurzzeitgedächtnis (*Ranganathan & D'Souza, 2006; Leweke, 2004*). Generell konnte in vielen Untersuchungen eine Dosis- und Applikationsabhängigkeit der Effekte akuten Cannabiskonsums auf Gedächtnisfunktionen festgestellt werden (*Solowij, 1998; Solowij & Michie, 2007*).

Die selteneren Studien zur Überprüfung des **Arbeitsgedächtnisses** stellten im Wesentlichen einen systematischen Einfluss von Dosis bzw. Applikationsform und Cannabistoleranz sowie der Aufgabenschwierigkeit fest. So konnten z.B. *Ilan, Smith & Gevins (2004)* bei gelegentlich konsumierenden Probanden (1x im Monat bis 1x pro Woche) nach THC-Applikation durch Rauchen gegenüber Placebo-Gaben Leistungsbeeinträchtigungen bei einer räumlichen N-Back-Task mit Manipulationsanforderung feststellen. Dass es sich dabei nicht um einen

generellen Effekt einer (auch in dieser Studie gefundenen) Reaktionszeitverlangsamung durch Cannabis gehandelt hat, konnte durch den Vergleich mit einer N-Back-Task ohne wesentliche Manipulationsanforderung bestätigt werden, bei der die Probanden deutlich mehr richtige Antworten gaben.

*Lane, Cherek, Lieving & Tcheremissine (2005)* konnten ebenfalls bei Gelegenheitskonsumenten (2 - 10x pro Monat) mit Hilfe einer 'delayed-matching-to-sample-task' (siehe Kap. 5.2.1) eine Minderung der Arbeitsgedächtnisleistung nach kurzfristiger inhalativer Cannabisgabe nachweisen, die sich von anderen möglichen kognitiven Effekten der Cannabisintoxikation abgrenzen ließ. Eine ältere Studie hatte mit der gleichen Untersuchungsmethode bei in unterschiedlichem Maße konsumierenden Probanden (1-6 Joints pro Woche) keine Auffälligkeiten gefunden (*Heishman, Arasteh & Stitzer, 1997*).

In einer kontrollierten Laborstudie konnten bei cannabiserfahrenen, in der Vergangenheit ausschließlich sporadisch und aktuell (> 3 Wochen) nicht konsumierenden gesunden Probanden keine Auswirkungen akuten Cannabiskonsums (Dosisstufen 7,5 und 15 mg  $\Delta^9$ -THC, geraucht als 'Joint') auf das Arbeitsgedächtnis nachgewiesen werden (*Curran, Brignell, Fletcher, Middleton & Henry, 2002*).

Nach i.v.-Gabe von 2,5 und 5 mg THC in der schon erwähnten Laborstudie von *D'Souza et al. (2004b)* (siehe Kap. 5.1.3) zeigten cannabiserfahrene, aber nicht aktuell missbrauchende, ansonsten gesunde Probanden ebenfalls eine deutliche Beeinträchtigung der Arbeitsgedächtnisleistung im Sinne einer Verminderung der Anzahl der korrekten Antworten, ohne dass ein genereller Einfluss der Reaktionszeit festzustellen gewesen wäre.

Als Erklärung für die z.T. widersprüchlichen Befunde wird u.a. in den Reviews von *Ranganathan & D'Souza (2006)* und *Solowij & Michie (2007)* angeführt, dass in den Studien ohne Effekt der Cannabisapplikation auf Arbeitsgedächtnisfunktionen

1. zu geringe Dosen verwendet wurden, wofür auch die durchgehend nachweisbaren Effekte der i.v.-Gaben in der Studie von *D'Souza et al. (2004b)* sprechen
2. eine zu geringe Aufgabenschwierigkeit vorlag, was die erwähnte Studie von *Ilan et al. (2004)* nahelegt und
3. eine zumindest bei einigen Probanden anzunehmende Cannabistoleranz höhere Dosen an Cannabisadministration zur Erzielung eines Effekts erfordert hätte, da bei 'erfahrenen' Cannabiskonsumenten kaum mehr akute neurokognitive Effekte nachweisbar sind (*Hart, van Gorp, Haney, Foltin & Fischman, 2001*)

Gerade der zuletzt genannte Aspekt ist für die vorliegende Arbeit von besonderem Belang, da die gesamte Probanden-Gruppe der Cannabisabhängigen wie auch der größte Teil der komorbiden Probanden (siehe Versuchsplan, Kap. 7.1) als 'erfahrene' bzw. Konsumenten mit ausgeprägter Toleranzbildung gelten können. Zudem ist bei allen Probanden sichergestellt, dass zum Zeitpunkt der Untersuchung keinerlei Effekte akuten Cannabiskonsums vorliegen können.

Die Befundlage hinsichtlich der Effekte **chronischen Cannabiskonsums** auf Arbeitsgedächtnisfunktionen ist im Vergleich zu den Aufmerksamkeitsstörungen bei chronischen Cannabiskonsumenten (*siehe Kap. 5.1.3*) wesentlich weniger eindeutig. In den erwähnten großen neuropsychologischen Studien, Metaanalysen und Reviews zu den Auswirkungen chronischen Cannabiskonsums (*Pope et al., 2001; Grant, Gonzalez, Carey, Natarajan & Wolfson, 2003; Gonzalez, Carey & Grant, 2002; Gonzalez, 2007*) ist der Frage nach Arbeitsgedächtnisbeeinträchtigungen kaum spezifisch nachgegangen worden (*Solowij & Battisti, 2008*). Unumstritten scheint aber, dass Probanden mit längerfristigem und/oder sehr ausgeprägtem Cannabiskonsum im Vergleich zu gesunden und Personen mit kürzerer Konsumdauer im nicht intoxikierten Zustand Beeinträchtigungen auch des Arbeitsgedächtnisses aufweisen (*Fletcher, Page, Francis, Copeland, Naus et al., 1996; Solowij, Stephens, Roffman, Babor, Kadden et al., 2002*). Verschiedene Studien konnten zudem eine Korrelation mit Dosis und Dauer des Cannabiskonsums nachweisen (z.B. *Bolla et al., 2002*). Andere Gedächtnisfunktionen zeigten sich in der Regel allerdings deutlich stärker beeinträchtigt (*Pope et al., 2001; Solowij et al., 2002*).

*Bolla et al. (2002)* konnten bei Gedächtnisfunktionen Differenzen zwischen leicht und sehr schwer Cannabis missbrauchenden Probanden feststellen, die zwischen 1 und 3,3 Standardabweichungen schwankten, so dass eine nicht unerhebliche '**real life**'-**Relevanz** dieser Unterschiede angenommen werden kann. Mit welcher **Persistenz** die gefundenen Beeinträchtigungen chronischen Cannabiskonsums verbunden bzw. auf neuropsychologischem Wege nachweisbar sind, ist unklar. In der schon mehrfach zitierten großen neuropsychologischen Studie von *Pope et al. (2001)* waren spätestens nach 28 Tagen Abstinenz keinerlei kognitive Defizite mehr nachweisbar, der größte Teil der Gedächtnisdefizite schon nach 7 Tagen. *Jager et al. (2006)* fanden bei moderat Cannabis konsumierenden Probanden nach 1 Woche keinerlei Auffälligkeiten bei Arbeitsgedächtnisleistungen im Vergleich zu gesunden Kontrollen. *Bolla et al. (2002)* konnten kognitive und mnestic Defizite bei schwer Cannabis missbrauchenden Probanden auch über die Dauer von 28 Tagen Abstinenz nachweisen, allerdings waren Arbeitsgedächtnisinstrumente im engeren Sinne in der Testbatterie nicht enthalten. Cannabiskonsumenten mit einem frühen Beginn des Missbrauchs zeigten eine Tendenz zu ausgeprägteren persistierenden kognitiven Defiziten (über den 28. Tag der Abstinenz hinaus) im Vergleich zu 'late-onset'-Usern (*Pope et al., 2003*).

**Bildgebende Verfahren** konnten bei chronischen Cannabiskonsumenten jenseits neuropsychologisch nachweisbarer Leistungsbeeinträchtigungen deutliche Hinweise auf eine Veränderung der entsprechenden Hirnaktivität zeigen. So fanden sich in der schon erwähnten Studie von *Jager et al. (2006)* bei regelmäßigen Cannabiskonsumenten, die 7 Tage ohne Konsum geblieben sind, bei einer am 'Sternberg-Paradigma' (*siehe Kap. 5.2.1*) orientierten verbalen Arbeitsgedächtnisaufgabe Veränderungen im linken superioren Parietalkortex im Sinne einer höheren Aktivierung **ohne** entsprechend neuropsychologisch messbare Leistungsunterschiede zu den gesunden Kontrollen. Das Ausmaß der Aktivierung korrelierte dabei positiv mit dem des Cannabiskonsums im Jahr vor der Studie. Chronische



Cannabiskonsumern benötigen diesem Befund zufolge offenbar bei Nutzung der gleichen Hirnareale eine größere Aktivierung, um das gleiche Leistungsniveau zu erreichen.

In einer Studie von *Kanayama, Rogowska, Pope, Gruber & Yurgelun-Todd (2004)* zeigten Cannabis in erheblichem Maße missbrauchende Probanden (6-36 h nach dem letzten Konsum) bei einer räumlichen Arbeitsgedächtnisanforderung erhöhte Aktivierungen in den hierfür spezifischen Hirnarealen, insbesondere dem präfrontalen Kortex sowie anterioren Zingulum. Darüber hinaus aktivierten diese offensichtlich weitere, für Arbeitsgedächtnisprozesse nicht spezifische Regionen (wie z.B. die Basalganglien). Interpretiert werden könnte dies dahingehend, dass bei Cannabiskonsumern möglicherweise subtile neurophysiologische Defizite vorliegen und diese Defizite im Sinne eines 'working harder - calling' mit Hilfe zusätzlicher Gehirnregionen kompensiert werden, ein Prozess, der mit dem Phänomen der 'physiologischen Ineffizienz' bei Schizophrenen (*siehe Kap. 2.3.2.2 und 5.2.2*) vergleichbar sein könnte.

In einer ähnlichen Richtung interpretierbar könnte das Ergebnis der Studie von *Jacobsen, Pugh, Constable, Westerveld & Menci (2007)* sein. Hier konnte mittels fMRT eine veränderte funktionale frontoparietale Konnektivität bei Durchführung einer verbalen Arbeitsgedächtnisaufgabe bei jugendlichen Cannabiskonsumern (13-18 Jahre) im Vergleich zu gesunden Kontrollen nur im Nikotinentzug (!) festgestellt werden. Die Autoren argumentieren, dass sich die durch Cannabis erworbene Störung der neuronalen Konnektivität erst unter der Belastung des Nikotinentzuges zeige bzw. demaskiere. Eine Reihe weiterer bildgebender Studien unter Verwendung von Arbeitsgedächtnisparadigmen fanden durchgehend Unterschiede im Bereich der Hirnaktivierung, nicht aber hinsichtlich der neuropsychologischen Messinstrumente bei chronisch Cannabis konsumierenden Probanden (z.B. *Schweinsburg, Schweinsburg, Cheung, Brown, Brown et al., 2005*)

Die Frage nach persistierenden Arbeitsgedächtnisdefiziten aufgrund chronischen Cannabiskonsums kann mit Hilfe der vorliegenden Studien nicht eindeutig beantwortet werden. In der vorliegenden Arbeit könnte durch den Einsatz der N-Back-Task als Instrument zur Überprüfung des Arbeitsgedächtnisses bei Schizophrenen wie Cannabisabhängigen (und komorbiden Probanden, *siehe Versuchsplan Kap. 7.1*) als Nebenfund u.U. ein weiterer kleiner Beitrag zur Klärung dieser Frage geleistet werden. In jedem Fall kann geklärt werden, ob sich neuropsychologisch betrachtet die Gruppe der Cannabisabhängigen von der der Schizophrenen und den gesunden Kontrollen im Bereich des Arbeitsgedächtnisses quantitativ unterscheidet.

Die Wirkungen exogener Cannabinoide erfolgen über die gleichen **neurobiologischen Mechanismen** wie die der Endocannabinoide (*siehe Kap. 3.2.2.2*). Die hohe Dichte der CB<sub>1</sub>-Rezeptoren im präfrontalen Kortex und das häufige Vorkommen der Anandamide und der Fettsäureamid-Hydrolase als Abbauenzym der Endocannabinoide in diesem Hirnareal verweisen darauf, dass das Endocannabinoidsystem ebenso wie exogenes Cannabis über Prozesse der Depolarisations-induzierten Unterdrückung von Hemmung und Exzitation (DSI und DSE) an der tonischen Modulation der Neurotransmission im PFC beteiligt sind. Gerade

dies - nämlich die tonische Aktivität des Dopamins - ist wesentliche Voraussetzung für normal funktionierende Arbeitsgedächtnisprozesse (*Goldmann-Rakic, 1996; siehe Kap. 5.2.1*). Die im Vergleich zu den Endocannabinoiden deutlich ausgebreitetere und vor allem verlängerte Wirkung von THC führt so im Intoxikationszustand zu einer erheblichen Störung der tonischen Dopaminaktivität.

Hierbei handelt es sich im Wesentlichen um eine präsynaptische Hemmung der Dopaminausschüttung, die die für die 'maintenance'-Funktion notwendige Aktivität der 'memory fields' während der 'delay'-Phase einer Arbeitsgedächtnisanforderung (*siehe Kap. 5.2.1*) nachhaltig behindert. Auch eine durch die THC-Gabe - vor allem zu Beginn der Wirkungsentfaltung - verursachte vorübergehende Erhöhung des Dopaminausstoßes durch Wegfall der GABAergen Hemmung (durch die Hemmung der GABAergen Interneurone durch THC) wirkt sich - wegen der umgekehrt U-förmigen Beziehung zwischen extrazellulärem Dopaminspiegel und Arbeitsgedächtnisleistung - ebenfalls entsprechend beeinträchtigend aus (*Iversen, 2003; Pistis, Ferraro, Pira, Flore, Tanganelli et al., 2002*).

In Tierversuchen konnte darüber hinaus die Beteiligung des Endocannabinoidsystems an Prozessen des Arbeitsgedächtnisses nachgewiesen werden. Cannabisgabe führte dosisabhängig u.a. bei 'delayed-matching-to-sample'-Tests, aber auch vielen anderen Untersuchungs-paradigmen zu Leistungsbeeinträchtigungen, die bei Gabe eines Rezeptorantagonisten reversibel waren (*Marsicano et al. 2002; Egerton, Allison, Brett & Pratt, 2006; Solowij & Mitchie, 2007*). Einige Studien erbrachten das Ergebnis, dass die Gabe eines CB<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten allein (Arbeits-) Gedächtnisleistungen erhöht, ein Befund, der allerdings nicht immer repliziert werden konnte (*Ranganathan & D'Souza, 2006*).

Die in Kap. 3.2.2.3 erwähnte Reduktion der dopaminergen Transmission im präfrontalen Kortex von Tiermodellen nach wiederholter THC-Gabe (*Jentsch et al., 1998; Verrico et al., 2003*) kann als zentraler neurobiologischer Mechanismus der Auswirkungen **längerfristigen Cannabiskonsums** auf Arbeitsgedächtnisfunktionen gelten. Hierbei dürfte es sich um einen neuroadaptiven Vorgang angesichts (ungesteuert) erhöhter extrazellulärer Dopaminkonzentrationen aufgrund der Cannabisgabe handeln (*siehe Pistis et al., 2002*). Das erwähnte (allerdings fragliche) Persistieren von Beeinträchtigungen des Arbeitsgedächtnisses bei chronischen Cannabiskonsumern könnte so als Folge einer verringerten tonischen dopaminergen Aktivität im präfrontalen Kortex erklärt werden. *Hill et al. (2005)* hatten zudem - wie erwähnt (*siehe Kap. 3.2.2.3*) - nachweisen können, dass die Herunterregulierung der CB<sub>1</sub>-Rezeptoren (z.B. durch chronischen Cannabiskonsum) mit deutlicher verminderter kognitiver Leistung und präfrontaler Aktivierung verbunden ist, was Defizite bei Arbeitsgedächtnisanforderungen ebenfalls erklären könnte.

Analog zu dem zum Abschluss des Kap. 5.1.3 zur Aufmerksamkeit Festgestellten geht der Autor dieser Studie davon aus, dass auch die Auswahl der kognitiven Domäne 'Arbeitsgedächtnis', die im Hinblick auf die empirischen Befunde und Erkenntnisse zur Neuropsychologie und -biologie der Schizophrenie erfolgt ist, auch angesichts der Beeinträchtigungen des Arbeitsgedächtnisses bei Cannabiskonsumern gerechtfertigt

scheint. Dennoch sind auch beim Arbeitsgedächtnis 'Überlappungen' aufgrund substanzspezifischer Effekte sicher nicht auszuschließen. Wie bei der Domäne Aufmerksamkeit auch soll diese Arbeit einen empirischen Beitrag zur Klärung der Frage leisten, ob sich die kognitive Domäne Arbeitsgedächtnis als hinreichend diskriminativ bzgl. der Gruppen der Schizophrenen und Cannabisabhängigen erweist.

#### **5.2.4 Arbeitsgedächtnisleistungen bei Komorbidität von Cannabismissbrauch und Psychose**

Im Rahmen der Studien, die sich mit dem neurokognitiven Leistungsniveau von komorbiden bzw. schizophrenen Patienten mit Cannabiskonsum bzw. -missbrauch befasst haben (*siehe Tabelle in Kap. 4.3 und 5.1.4*), sind nur vereinzelt auch Arbeitsgedächtnisfunktionen untersucht worden.

In der i.v.-Studie mit schizophrenen Probanden von *D'Souza (2005)* zeigte sich eine deutliche Verschlechterung der mnestischen einschließlich der Arbeitsgedächtnisleistungen, was im Sinne einer stärkeren Sensitivität der Schizophreniepatienten im Vergleich zu Gesunden für die Effekte von THC auf das (Arbeits-) Gedächtnis interpretiert werden könnte (*Gouzoulis-Mayfrank, 2008*). Die neuropsychologische Studie von *Mata et al. (2008)* zeigte keine Unterschiede im Bereich Arbeitsgedächtnis zwischen Cannabis konsumierenden und nicht-konsumierenden Schizophrenen.

Die neuropsychologische Untersuchung der Probanden in der Studie von *Coulston et al. (2007)* enthielt Arbeitsgedächtnisanforderungen im Rahmen der Testbatterie 'CogState' (*Maruff, Thomas, Cysique, Brew, Collie et al., 2009*). In diesem Verfahren zeigte sich ein besseres Abschneiden der schizophrenen Probanden mit Cannabiskonsum im Vergleich zu solchen ohne Substanzmissbrauch. Bei anderen Gedächtnisleistungen fanden die Autoren abweichend vom Gesamttrend eher keine positiven Effekte der Variable Cannabiskonsum, z.T. sogar ein schlechteres Ergebnis.

Den Studien von *Løberg & Hugdahl (2009)* und *Schnell et al. (2009)* ist wiederum zu entnehmen, dass hier die Cannabis konsumierenden schizophrenen Probanden in den Arbeitsgedächtnisleistungen signifikant besser abschnitten als diejenigen ohne Konsum. *Jockers-Scherübl et al. (2007)* interpretieren ihren Befund, dass schizophrene Probanden mit Cannabiskonsum im 'Digit Symbol Substitution Test' aus dem 'Wechsler Adult Intelligence Test-Revised' im Vergleich zur entsprechenden Patientengruppe ohne Cannabiskonsum eine bessere Leistung zeigten, als einen Hinweis auf einen Vorteil der Cannabis konsumierenden Schizophrenen auch im Bereich des Arbeitsgedächtnisses.

Analog zur Domäne Aufmerksamkeit zeigen sich also auch im Bereich des Arbeitsgedächtnisses einige Hinweise auf ein besseres Abschneiden schizophrener Probanden mit Cannabiskonsum, wobei in den Studien keine Differenzierungen hinsichtlich

verschiedener Arten Cannabis-assoziierten psychotischer Syndrome vorgenommen wurden. Mit der vorliegenden Studie kann u.a. der schon geäußerten Hypothese nachgegangen werden, dass die Befunde hinsichtlich der besseren kognitiven Leistungsfähigkeit Schizophrener mit Cannabiskonsum u.U. auf eine Überschätzung des Anteils der schizophrenen zu Ungunsten von Probanden mit drogeninduzierter Psychose zurückzuführen sind (*siehe Kap. 4.3*).

## 5.3 Exekutivfunktionen

### 5.3.1 Neuropsychologische und -biologische Aspekte von Exekutivfunktionen, insbesondere bzgl. der Inhibition automatisierter Reaktionen und kognitiven Flexibilität

'Exekutive Funktionen' sind ein Sammelbegriff für höhere kognitive Kontrollprozesse, die primär mit den Funktionen des Frontalhirns zusammenhängen. Obwohl keine allgemeingültige Definition der Exekutivfunktionen existiert, besteht im Wesentlichen Konsens darüber, u.a. Prozesse wie die Modulation von Aufmerksamkeit, Hemmung (Inhibition) von Verarbeitung und Handlungsausführung, das Aufgaben-Management im Sinne der Antizipation und Auswahl von Handlungszielen, das Problemlösen und planerische Denken, Überwachen (Monitoring) von Repräsentationen und die Evaluation von Rückmeldungen hierzu zu zählen (*Ullsperger & von Cramon, 2006*).

Unter dem Begriff der Exekutivfunktionen wird eine heterogene Gruppe von Mechanismen zusammengefasst, die Individuen flexibles, intentionales Verhalten ermöglichen, also im weiteren Sinne der Handlungsplanung und -überwachung dienen, woraus sich u.a. die Begrifflichkeit ableitet. Die in einer solchen 'weiten' Definition von Exekutivfunktionen enthaltenen Prozesse der Aufmerksamkeitskontrolle und des Arbeitsgedächtnisses sind in den beiden vorherigen Abschnitten beschrieben worden und werden an dieser Stelle deshalb nicht weiter berücksichtigt.

Für die vorliegende Arbeit sind angesichts der ausgewählten neuropsychologischen Instrumente 'Farbe-Wort-Interferenz'-(FWIT) oder 'Stroop'-Test und Wisconsin-Card-Sorting-Test (WCST) bzw. der Verwendung dieser in vielen Studien mit schizophrenen Patienten vor allem Prozesse der **Inhibition automatisierter Reaktionen** und die Subprozesse der Exekutivfunktionen relevant, die an der **kognitiven Flexibilität** bzw. Umstellfähigkeit beteiligt sind. Bei der folgenden Darstellung einiger kognitions- bzw. neuropsychologischer Modelle exekutiver Funktionen einschl. ausgewählter neurobiologischer Aspekte wird ein besonderer Fokus auf diese beiden Einzelprozesse gelegt.

Ausgehend von der Vorstellung, dass die exekutiven Funktionen als 'höchste' integrative Leistungen im phylogenetisch jüngsten frontalen Teil des Neokortex gesteuert und kontrolliert werden, hat die Neuropsychologie verschiedene kognitive Modelle der Exekutivfunktionen entwickelt. Das '**model of response selection**' von *Norman & Shallice (1986)* basiert auf der Unterscheidung von automatischen (unbewussten) und aktiven (Aufmerksamkeit erfordernden) Prozessen der Selektion situationsangemessener Verhaltensweisen. Grundsätzlich liegen dieser Theorie zufolge Kognition und Handeln hoch spezialisierte, hierarchisierte und oftmals wiederholt ausgeführte bis 'überlernte' Programme bzw. Schemata zugrunde, über deren Auswahl innerhalb einer (oder mehrerer) 'Schema control units' (siehe *Abbildung 5.10*) zwei qualitativ unterschiedliche Prozesse entscheiden:

1. Das sog. '**Contention Scheduling**' bezeichnet die automatische, direkte und durch Trigger (u.a. aus dem 'Perceptual system') aktivierte Selektion von geeigneten Schemata, wobei hemmende Verbindungen zwischen den Schemata für die fixen Regeln folgende Auswahl des 'richtigen' Schemas sorgen. Diese schnelle, jedoch unflexible Art der Reaktionsauswahl unterscheidet sich hierin von
2. dem langsameren, flexibleren, bewussten und unabhängig von Triggern ablaufenden Prozess, der auf ein sog. '**Supervisory attentional system**' zurückgeht, einem hierarchisch übergeordneten Planungsprogramm, das mit Schemata aller Hierarchieebenen operieren kann.

Das 'Supervisory attentional system' wird u.a. immer dann aktiviert, wenn

- ein Selektionsprozess über das 'Contention scheduling' versagt
- für ein bestimmtes Problem keine bekannte Lösung bzw. kein geeignetes Schema vorhanden ist,
- z.B. wenn die Situation neu, schwierig oder gefährlich ist
- oder die Situation eine Fehler-Korrektur erfordert
- bzw. die Situation eine Reaktion erfordert, die mit einer starken gewohnten Reaktion im Wettstreit steht

In diesen Fällen übernimmt das 'Supervisory attentional system' die Steuerung der Handlungen, entwickelt Lösungsmöglichkeiten, führt Entscheidungen herbei und kontrolliert den Erfolg der jeweils unternommenen Handlungen, was sich zerebral zum überwiegenden Teil, aber nicht ausschließlich im Frontalhirn abspielt (*Kammer & Karnath, 2006*). Bildgebende Verfahren während der Durchführung einer Problemlöseaufgabe ('Tower of London'), die nach Ansicht der Autoren als einschlägig für die Aktivität des postulierten 'Supervisory attentional system' gilt, zeigte Aktivierungen nicht nur in präfrontalen Arealen (insbesondere dorsolateraler präfrontaler Kortex), sondern auch im prämotorischen und parietalen Kortex, dem Kleinhirn, Gyrus cinguli, Präcuneus und in den Basalganglien (*Newman, Carpenter, Varma & Just, 2003; Schall, Johnston, Lagopoulos, Jüptner, Jentzen et al., 2003*). Die Annahme der Theorie, dass sich Prozesse des 'Contention scheduling' wiederum nicht in frontalen Regionen verorten lassen, kann angesichts von Studien an frontallhirngeschädigten Individuen als widerlegt gelten (*Karnath, Wallesch & Zimmermann, 1991*).

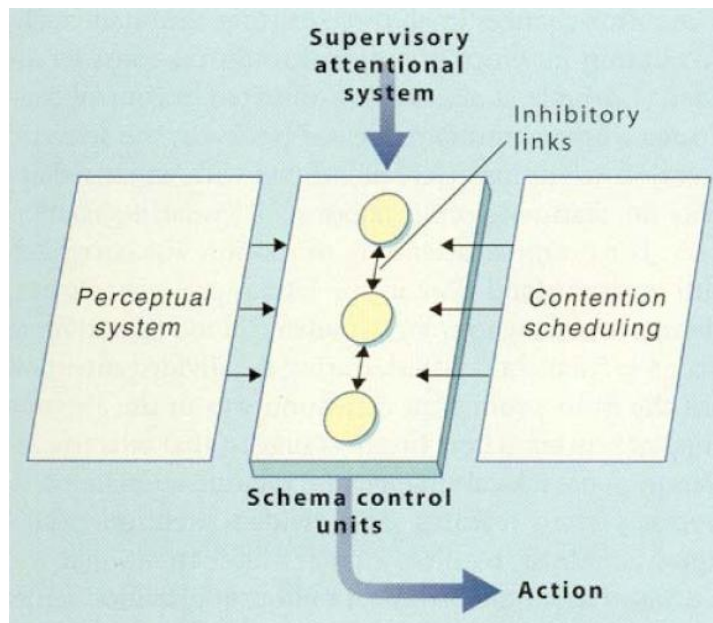


Abbildung 5.10: Graphische Darstellung des 'model of response selection' von Norman & Shallice (1986), (Erläuterung im Text)

Ausgangspunkt der Konzeption exekutiver Funktionen von **Grafman (1994)** ist die Annahme der Existenz eines eigenständigen Repräsentationsformats im präfrontalen Kortex, dem 'structured event complex'. Dieses besteht im Wesentlichen aus unterschiedlich komplexen und differenzierten 'Knowledge Units' bzw. Schemata, die jeweils einen Set von Ereignissen, Handlungen und Ideen etc. beinhalten. Spezielle '**Managerial Knowledge Units**' stellen Wissens- bzw. Gedächtniseinheiten dar, die die Abfolge von Ereignissen zu einem bestimmten Thema, also '**Scriptwissen**' repräsentieren und maßgeblich am Sozialverhalten, Planen und Wissensmanagement beteiligt sind. Die Gesamtheit der 'Managerial Knowledge Units' versetzt das Individuum in die Lage, kognitive Pläne und komplexe Handlungen sowohl zu verstehen als auch selbst zu generieren. Die situationsangemessene Aktivierung der 'Units' bzw. Schemata stellt wie bei Norman & Shallice ein zentrales Element exekutiver Prozesse dar. Mit dem Modell von Grafman vereinbar sind Befunde aus PET und fMRT-Untersuchungen, nach denen bei gesunden Versuchspersonen bei der Verarbeitung einer Sequenz oder Abfolge von Aktionen große Bereiche des dorsolateralen präfrontalen Kortex aktiviert sind, was als Aktivierung entsprechender 'Scripts' bzw. 'Managerial Knowledge-Units' interpretiert werden könnte (Kammer & Karnath, 2006). Störungen im präfrontalen Kortex sind Grafman zufolge dementsprechend u.a. als Störungen im 'Scriptwissen' bzw. der Speicherung und Aktivierung der 'Managerial Knowledge Units' anzusehen. Sirigu, Zalla, Pillon, Grafman, Agid et al. (1996) fanden entsprechend bei Patienten mit präfrontalen Läsionen Schwierigkeiten bei der Generierung und Evaluation der Abfolge von Aktionen in einem 'Script'.

Neben diesen beiden exemplarisch herausgegriffenen, grundlegenden und umfassenden Ansätzen bzw. kognitiven Modellen der Exekutivfunktionen existieren integrative Ansätze, die stärker neurobiologisch ausgerichtet sind und sich in ihrer Entstehung weniger an

'Ausfällen' hirngeschädigter Patienten sondern an neurophysiologischen und funktionell bildgebenden Verfahren orientieren. Die **Theorie der 'Guided Activation'** von *Miller & Cohen (2001)* geht davon aus, dass der präfrontale Kortex bei einfachen, automatisierten Verhaltensweisen nicht benötigt wird, die erforderlichen 'bottom-up'-Prozesse werden wesentlich durch den sensorischen Input und etablierte neuronale Schaltkreise ('hardwired pathways') bestimmt. Wenn 'top-down'-Prozesse erforderlich sind, d.h. wenn Verhalten durch interne Zustände wie sensorische Inputs, Gedanken oder Intentionen bzw. auch Handlungen anderer 'hindurch' geleitet werden muss, ist der präfrontale Kortex gefordert. Dessen grundlegende Funktion ist dabei die kontinuierliche Kontrolle des Handelns auf der Basis von Bewertungen, die auf der Integration sensorischer und Gedächtnisinformation zusammen mit gelernten Regeln beruhen (*Kammer & Karnath, 2006*). Dies erfolgt diesem Modell zufolge durch die Generierung spezifischer neuronaler Entladungsmuster, sog. 'Bias'-Signale, die an nachgeschaltete Hirnstrukturen weitergereicht werden und die Informationsverarbeitung in diesen abhängigen Strukturen verändern. Solche 'Bias'-Signale fördern in den abhängigen Hirnstrukturen die Umsetzung (das 'mapping') z.B. von Intentionen oder Absichten, indem synaptische Verbindungen zwischen der Intention (sozusagen als Eingangsgröße) und dem gewünschten Erfolg (Intention ist realisiert, Ausgangsgröße) im Sinne synaptischer Effizienz gestärkt und andere konkurrierende Verbindungen geschwächt werden (*Thier, 2006*).

Diese Modellvorstellungen von kognitiver Kontrolle und zielgerichtetem Verhalten lassen sich auch am sog. Stroop-Effekt erläutern. Der Stroop-Test, der an anderer Stelle noch detailliert erläutert wird (*siehe Kap. 7.3.2*), gehört zu den typischen Paradigmen zur Untersuchung exekutiver Leistungen. Er erfordert in der Interferenzbedingung, wenn sich Wortinhalt und Farbe widersprechen, die Fähigkeit, sich selektiv einer Objekteigenschaft bzw. einem -attribut zuzuwenden. Wenn also das Wort BLAU in roter Farbe geschrieben ist (*siehe gestrichelter Kreis in Abbildung 5.11*), muss die Farbe benannt werden.



Abbildung 5.11: Interferenzbedingung im Stroop-Test

Die Instruktion, eine schwächere, aber aufgabenrelevante Reaktion bei Präsenz einer stärkeren, aber aufgabenirrelevanten zu wählen, führt im Modell des Stroop-Testes von *Cohen, Dunbar & McClelland (1990)* zu einem spezifischen 'Bias'-Signal aus dem

präfrontalen Kortex (*dicker Pfeil in Abbildung 5.12 unter B*), das die vergleichsweise schwächere Verbindung zwischen der Farbrepräsentation und der Repräsentation der Antwort ('rot' in Abbildung 5.12) verstärkt und dominant werden lässt. Der vielfach nachgewiesene Stroop-Effekt, d.h. die Reaktionszeitverlangsamung unter der Interferenzbedingung, erklärt sich durch den Zeitaufwand für das 'mapping' gegenüber der automatisierten Reaktion über 'hardwired pathways'.

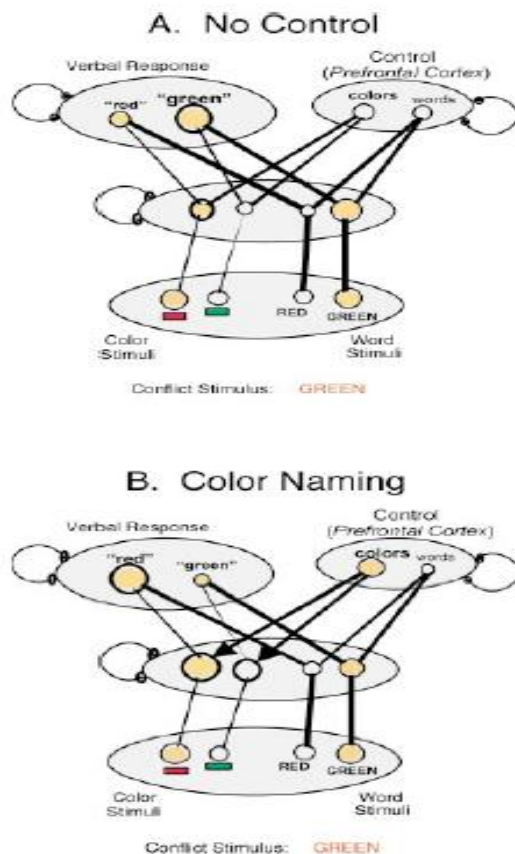


Abbildung 5.12: Schematisches Modell des Stroop Tests nach *Cohen et al. (1990)* aus *Miller & Cohen (2001)* (Erläuterung im Text, die Linienstärke repräsentiert die Verbindungsstärke, die Kreisgröße die Anzahl der beteiligten Neuronengruppen)

Angeichts der breiten Verwendung des Stroop-Tests in unterschiedlichsten allgemein- bzw. kognitionspsychologischen und klinischen Studien existieren heterogene Modelle zur Erklärung des Stroop-Effekts. Die theoretische Einordnung innerhalb der Theorie von *Miller & Cohen* bzw. des Modells von *Cohen et al. (1990)* kann als das zur Zeit am besten mit den vorliegenden empirischen Befunden vereinbare Konstrukt gelten. Andere Autoren erläutern den Stroop-Effekt als Response-Konflikt oder auch als Ergebnis eines Prozesses selektiver Aufmerksamkeit, wobei sich dies von exekutiven Prozessen schwer abgrenzen lässt (*Müller, 2008; siehe auch Kap. 5.1.1*). Generell scheint aber auch angesichts des breit akzeptierten Modells von *Cohen et al.* Konsens dahingehend zu bestehen, dass im Mittelpunkt der Anforderung durch den Stroop-Test die exekutive Funktion der **Inhibition automatisierter Reaktionen** bei kognitiver Interferenz steht (*MacLeod, 1991; Seifert & Thienel, 2008;*



Goschke, 2003; Müller, 2008). Unter Inhibition werden im Allgemeinen kognitive Prozesse verstanden, die der Unterdrückung einer bestimmten Handlung oder von Handlungstendenzen dienen. Inhibitorische Kontrollprozesse werden als kritische Komponenten jeder Handlung angesehen, da sie eine Grundvoraussetzung für Korrekturverhalten darstellen und eine präzise und fehlerfreie Leistung ermöglichen, von daher typisch exekutive Prozesse darstellen (Thier, 2006).

Studien mit Hilfe **bildgebender Verfahren** während der Durchführung des Stroop-Tests erbrachten hinsichtlich der beteiligten Hirnareale durchaus einige unterschiedliche Ergebnisse (Henik & Salo, 2004; Seiferth & Thienel, 2008), übereinstimmend fanden sich aber Aktivierungen im Frontallappen, insbesondere dem dorsolateralen präfrontalen Kortex, sowie im anterioren zingulären Kortex im Vergleich zur Kongruenzbedingung (Leung, Skudlarski, Gatenby, Peterson & Gore, 2000; Henik & Salo, 2004). MacDonald, Cohen, Stenger & Carter (2000) konnten zeigen, dass der dorsolaterale präfrontale Kortex bei der (kongruenten) Farbbenennung und das anteriore Zingulum bei der Reaktion auf die inkongruenten Stimuli aktiviert werden, was mit der Rolle des dorsolateralen Kortex bei der Implementierung von Kontrolle und der des anterioren Zingulums bei der Reaktionskontrolle vereinbar scheint (siehe Abbildung 5.13). In schwächerem Ausmaß sind Aktivierungsunterschiede im Bereich der Insula nachweisbar, unklar ist z.Zt. noch, ob sich signifikante Aktivierungen in den Basalganglien als spezifisch für den Stroop-Effekt nachweisen lassen, was einer Aktivierung des anterioren Aufmerksamkeitssystems (Posner & Petersen, 1990) (siehe Kap. 5.1.1) entsprechen würde.

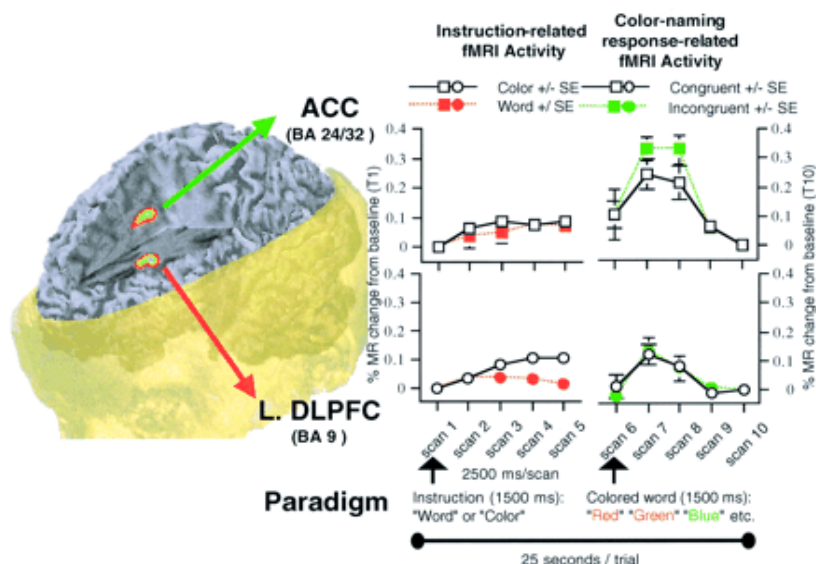


Abbildung 5.13: Unterschiede der Aktivierungen im fMRT bei der Inkongruenz- und Kongruenzbedingung des Stroop-Tests (aus MacDonald et al., 2000)

Korrespondierend mit der Beteiligung des präfrontalen Kortex bei der Durchführung des Stroop-Tests ist als unstrittig anzusehen, dass die tonische Dopaminaktivität als wichtigste

Voraussetzung für die entsprechende neuronale bzw. Verhaltensleistung anzusehen ist (Cohen & Servan-Schreiber, 1992).

Auch bei einem weiteren, in Studien zu Exekutivfunktionen sehr gebräuchlichen Test, dem **Wisconsin Card Sorting Test (WCST)** (Millner, 1963), der als in dieser Arbeit verwendetes Verfahren an anderer Stelle noch ausführlich beschrieben wird (siehe Kap. 7.3.1), sind Miller & Cohen (2001) zufolge top-down-Signale im Sinne der 'Bias'-Signale erforderlich, da Flexibilität bzgl. der zu beachtenden Regeln bei der Reaktion erforderlich ist und automatisierte, relativ starke, aber nicht mehr richtige Reaktionen gehemmt werden müssen. Im WCST müssen die Probanden Karten nach Form, Farbe und Anzahl der Symbole sortieren, wobei die Sortierregeln periodisch wechseln.

Dem WCST wird im Allgemeinen die Fähigkeit der **kognitiven Flexibilität bzw. kognitiven Umstellfähigkeit** zugeordnet. Hierunter wird die Fähigkeit zur Variation in Denken und Handeln als Voraussetzung für die Adaption an veränderte Umweltbedingungen verstanden. Beim WCST müssen analog Zuordnungsregeln (bzgl. der Karten) aufgebaut und während der Testdurchführung unter Nutzung von Rückmeldungen gewechselt werden, was die Inhibition der vorher korrekten Regel erfordert (siehe Abbildung 5.14). Eine Beeinträchtigung dieser Fähigkeit führt zu perseverativem Verhalten, bei dem trotz zurückgemeldeter Fehler an den vorher eingeübten Zuordnungsregeln festgehalten wird (Müller, 2008).

Abbildung 5.14: Übersicht über erforderliche kognitive Leistungen im WCST (aus Goschke, 2003)



#### Erforderliche kognitive Leistungen im WCST

1. Ziel / Regel muss aufrecht erhalten werden
2. Flexibilität ist erforderlich, um das Ziel zu wechseln.
3. Vorher korrekte Regel muss inhibiert werden.

In **bildgebenden Studien** erwiesen sich insbesondere der dorsolaterale präfrontale Kortex wie z.T. der mediale präfrontale Kortex als für die Bearbeitung des WCST relevante Areale (Volz, Gaser, Häger, Rzanny, Mentzel et al., 1997). Abbildung 5.15 zeigt die bilaterale vermehrte Aktivierung im posterioren Teil des Sulcus frontalis inferior während des Wechsels der Sortierregel bzw. des Konzeptwechsels (Konishi, Nakajima, Uchida, Kameyama, Nakahara et al., 1998).

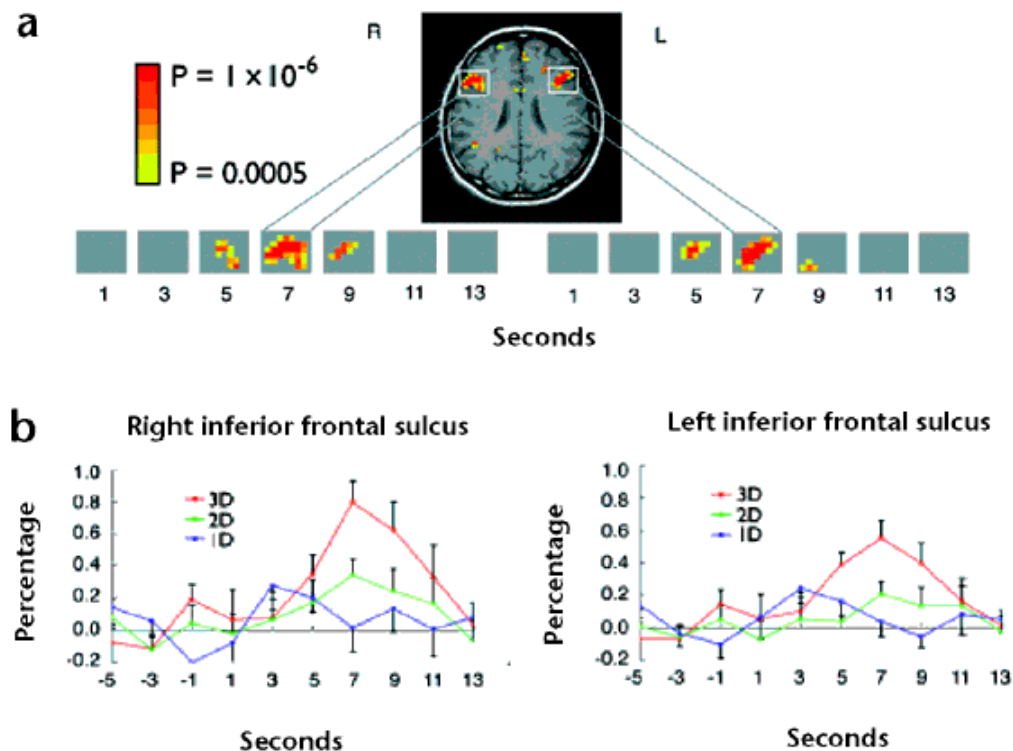


Abbildung 5.15: Vorübergehende bilaterale Aktivierung des inferioren präfrontalen Kortex während des Konzeptwechsels bei der Durchführung des WCST (aus Konishi et al., 1998)

Hinsichtlich der **neurochemischen Aspekte** der kognitiven Flexibilität werden keine Zweifel an der besonderen Bedeutung des Dopamins bzw. vor allem der phasischen Dopaminaktivität hierfür geäußert, was angesichts der überragenden Bedeutung des präfrontalen Kortex bei der Durchführung des WCST und der Relevanz des Dopamins für belohnungsbasierte Lernprozesse nicht überrascht (Prentice, Gold & Buchanan, 2008). Dabei konnte - vergleichbar mit attentionalen Prozessen - eine umgekehrt U-förmige Beziehung zwischen der WCST-Leistung und der dopaminergen Aktivität ( $D_1$ -Rezeptoren) nachgewiesen werden (Takahashi, Kato, Takano, Arakawa, Okumura et al., 2008), wie Abbildung 5.16 illustriert. Die Autoren konnten darüber hinaus noch die Bedeutung hippocampaler  $D_2$ -Rezeptoren für die WCST-Leistung nachweisen.

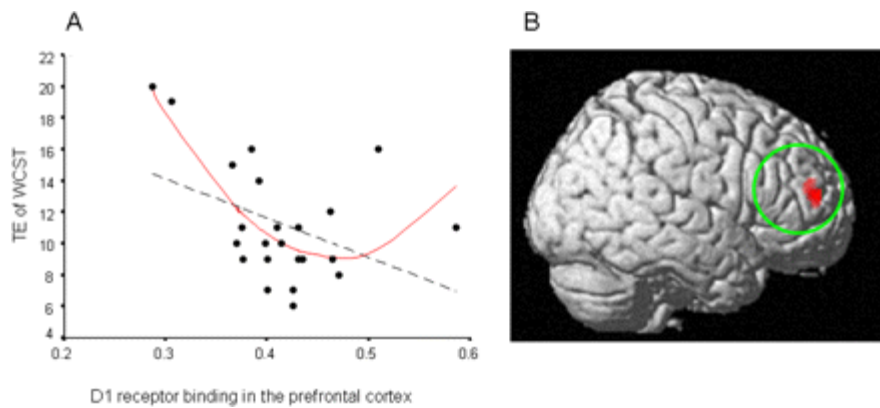


Abbildung 5.16: Umgekehrt U-förmige Beziehung zwischen präfrontaler D<sub>1</sub>-Rezeptorbindung und der Leistung im WCST (aus Takahashi et al., 2008) (TE=total error im WCST, d.h. hoher Score bedeutet schlechte Leistung, deshalb U-förmige Kurve)

**Genetische Studien** bestätigten die besondere Bedeutung des für den Dopaminabbau im präfrontalen Kortex besonders wichtigen Catechol-O-Methyltransferase(COMT)-Enzyms bzw. des hierfür kodierenden Gens. Bei Gesunden erwies sich die Met-Met-Variante dieses Gens als mit höherer WCST-Leistung assoziiert, Analoges zeigte sich bei schizophrenen Probanden (Barnett, Jones, Robbins & Miller, 2007; Malhotra, Kestler, Mazzanti, Bates, Goldberg et al., 2002). Abbildung 5.17 zeigt die Anzahl der Perseverationsfehler im WCST je nach Variante des COMT-Genotyps aus der Studie von Malhotra et al. (2002).

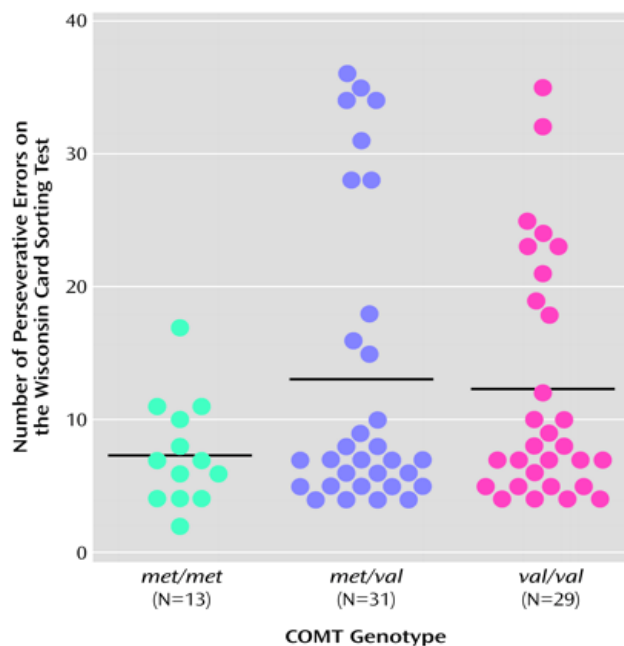


Abbildung 5.17: Anzahl der Perseverationsfehler im WCST je nach Variante des COMT-Genotyps aus der Studie von Malhotra et al.(2002).

Der Befund, dass der spezifische COMT-Hemmer 'Tolcapone' bei gesunden Val/Val-Allel-Trägern zu einer Verbesserung der präfrontalen Informationsverarbeitung u.a. gemessen

durch den WCST führt, bei gesunden Met/Met-Allel-Trägern aber zu einer Verschlechterung, spricht ebenso für eine Relevanz des entsprechenden Gens für die exekutiven Prozesse (*Apud, Mattay, Chen, Kolachana, Callicott et al., 2007*).

### 5.3.2 Störungen exekutiver Funktionen bei Schizophrenie

Wie die kognitiven Domänen Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis sind Untersuchungen exekutiver Prozesse bei Schizophrenen als sehr bedeutsam für die neuropsychologische Schizophrenieforschung anzusehen. Dies gründet sich u.a. auf die im vorherigen Abschnitt dargestellte besondere Bedeutung des präfrontalen Kortex für diese Funktionen bzw. wurden entsprechende Instrumente zur Prüfung insbesondere der 'Hypofrontalitätshypothese', aber auch anderer theoretischer Ansätze der Schizophrenie (*siehe Kap. 2.2.1*) herangezogen. Der Verdacht auf Störungen der Exekutivfunktionen ergab sich zudem aus klinischen Ähnlichkeiten zwischen schizophrenen und Patienten mit Schädigungen der Frontallappen, auch wenn in letzter Zeit vermehrt über unterschiedliche Funktionsaspekte der beiden Patientengruppen berichtet wird (*Lautenbacher & Möser, 2004; Chan, Chen, Cheung, Chen & Cheung, 2004; Rushe, Morris, Miotto, Feigenbaum, Woodruff et al., 1999*).

Hinsichtlich exekutiver Funktionen zeigen schizophrene Patienten insbesondere Beeinträchtigungen bei der Konzeptbildung und dem -wechsel, der Abstraktionsfähigkeit, beim strategischen Vorgehen, Planen und Problemlösen sowie der kognitiven Flexibilität und Inhibition automatisierter Reaktionen (*Seiferth & Thienel, 2008; Müller, 2008; Zalla, Joyce, Szöke, Schürhoff, Pillon et al., 2003; Bustini, Stratta, Daneluzzo, Pollice, Prosperini et al., 1999*). Die Prävalenz von Störungen der Exekutivfunktionen bei Schizophrenen gilt mit bis zu 90 % als besonders ausgeprägt (*Velligan & Bow-Thomas, 1999*), sie treten zu Beginn der Erkrankung auf - auch bei medikationsnaiven Patienten - und bleiben im Verlauf offenbar weitgehend erhalten (*Parellada, Catarineu, Catafau, Bernardo & Lomeña, 2000; Royall, Lauterbach, Cummings, Reeve, Rummans et al., 2002*).

Die exekutiven Teilfunktionen, die speziell mit der Handlungsplanung und -initiierung zu tun haben, scheinen mit der Negativsymptomatik im Rahmen der schizophrenen Psychopathologie stärker zusammenzuhängen und diejenigen, die der Handlungsüberwachung und -kontrolle dienen, mit dem desorganisierten Verhalten. Mangelnde Krankheitseinsicht und schlechte Compliance bzw. Adhärenz gelten als weitere Folgen beeinträchtigter Exekutivfunktionen. Die Prognose hinsichtlich der sozialen und beruflichen Funktionsfähigkeit korreliert zudem hoch mit Maßen der Exekutivfunktionen (*Chou, Chung, Lung & Yu, 1998; Lautenbacher & Möser, 2004*).

Der **Wisconsin Card Sorting Test (WCST)** (*siehe vorheriger Abschnitt und Kap. 7.3.1*) gehört zu den am häufigsten in Studien zur kognitiven Beeinträchtigung und insbesondere dem exekutiven Defizit Schizophrener verwendeten Tests (*Müller, 2008*). Schizophrene Probanden erreichten dabei zumeist weniger vollständige Kategorien und machten mehr

perseverative Fehler bzw. konnten in älteren wie jüngeren Studien immer wieder WCST-Performance-Defizite im Vergleich mit Gesunden und in geringerem Ausmaß mit Patienten mit anderen psychiatrischen Erkrankungen festgestellt werden (*Weinberger, Aloia, Goldberg & Berman, 1994; Everett, Lavoie, Gagnon & Gosselin, 2001; Snitz & Daum, 2001; Parellada et al., 2000; Zalla et al., 2004*). *Koren, Seidman, Harrison, Lyons, Kremem et al. (1998)* identifizierten mittels Faktorenanalyse neben einem Faktor 'idiosynkratisches Sortieren' die beiden Auswertungsmodi 'perseveration' und 'failure to maintain set' als besonders trennscharf zu Gesunden, *Bell, Greig, Kaplan & Bryson (1997)* fanden die Variablen bzw. Auswertungsmodi

- perseverative error
- nonperseverative error
- failure to maintain set

als relevante Dimensionen des WCST bei Schizophrenen.

In der klassischen Untersuchung von *Goldberg, Weinberger, Berman, Pliskin & Podd (1987)* konnten schizophrene Probanden selbst bei 5-maliger Wiederholung des WCST keine Verbesserung der Leistung hinsichtlich der Anzahl der vollständigen Kategorien, der Gesamtzahl der Fehler sowie der Perseverationen erzielen. Auch eine (normalerweise nicht vorgesehene) Instruktion bzw. Hilfestellung nach bzw. zu jeder einzelnen Karte ('card-to-card'-Instruktion) führte beim nächsten Versuch zu keiner Verbesserung der Leistung (*siehe Abbildung 5.18*). Das Vorliegen einer generellen kognitiven Beeinträchtigung wurde dabei durch Einsatz des 'Mini-Mental State Test' und dem Lernen von Wortlisten sowie einem Gedächtnistest weitgehend ausgeschlossen, so dass auf ein spezifisches Defizit geschlossen wurde. Auch weitere Versuche der Arbeitsgruppe, die WCST-Leistung Schizophrener zu trainieren, zeigten begrenzte Erfolge - die Probanden blieben nach dem Training auf einem im Vergleich zu Gesunden abnorm niedrigen Niveau (*Goldberg & Weinberger, 1994*). *Goldberg, Kelsoe, Weinberger, Pliskin, Kirwin et al. (1988)* konnten zeigen, dass die schlechte WCST-Leistung nicht allein auf ein begrenztes Arbeitsgedächtnis oder das grundsätzliche Fehlen der Fähigkeit, Kategorien zu bilden, zurückgeführt werden kann.

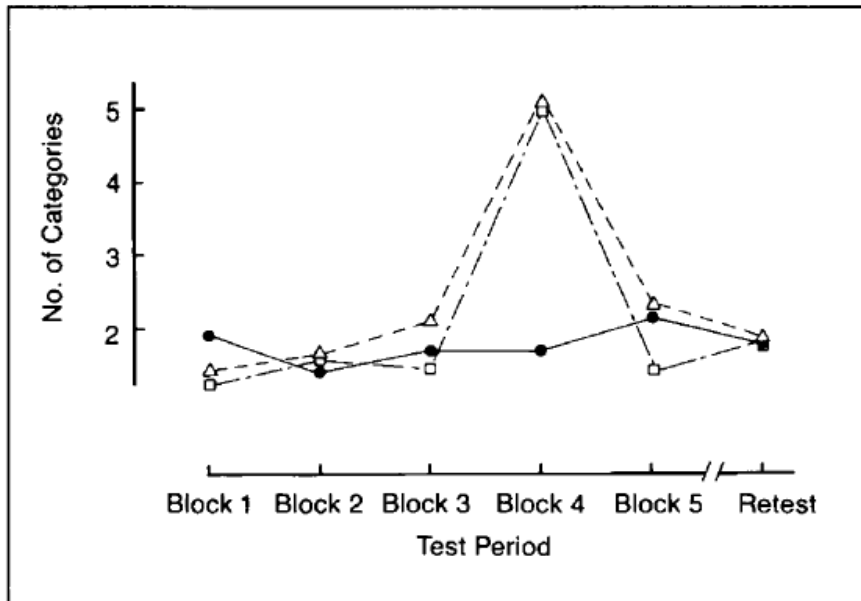


Abbildung 5.18: Leistung von drei Gruppen schizophrener Patienten im WCST (Anzahl der vollständigen Kategorien) bei sechs hintereinander folgenden Durchgängen, zwischen Block 5 und dem Retest lagen 2 Wochen. Die Gruppen 2 und 3 erhielten die besondere 'card- to-card'-Instruktion (siehe Text) (nach Goldberg *et al.*, 1987)

In der in Kap. 2.3.1 erwähnten großen Metaanalyse neuropsychologischer Defizite über 43 Studien von *Heinrichs & Zakzanis (1998)* fanden sich beim WCST Mittelwerte der Effektgrößen (Cohens  $d$ ) bei Vergleich von schizophrenen mit gesunden Probanden bzgl. der einzelnen Auswertungsmöglichkeiten zwischen 0,67 ('failure to maintain set') und 1,08 ('perseverative responses'). Damit zeigten sich die exekutiven bzw. WCST-Defizite keineswegs als die ausgeprägtesten neuropsychologischen Beeinträchtigungen bei Schizophrenie und nicht stärker als z.B. mnestiche Störungen. In der Metaanalyse von *Laws (1999)* zeigten sich zwar größere Effektstärken für die Anzahl der vollständigen Kategorien (Cohen's  $d = 0,91$ ) und die Anzahl der Perseverationen ( $d = 0,53$ ) sowie niedrigere für den Anteil der Perseverationsfehler ( $d = 0,18$ ). Allerdings fanden sich deutlich größere Effektstärken für die *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS) ( $d = 1,23$ ), was vom Autor dahingehend interpretiert wurde, dass die schlechte Leistung Schizophrener im WCST eher auf ein generalisiertes intellektuelles Defizit zurückzuführen ist. Ebenso gibt es Hinweise auf den Einfluss der Arbeitsgedächtniskapazität und der generellen Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit auf die WCST-Leistung Schizophrener (*Hartman, Steketee, Silva, Lanning & Andersson, 2003*).

Auch die Frage der **Störungsspezifität der WCST-Defizite** Schizophrener scheint nicht unumstritten. Vergleiche z.B. mit depressiven Patienten erbrachten unterschiedliche Ergebnisse, bei *Moritz, Birkner, Kloss, Jahn, Hand et al. (2002)* fanden sich keine Unterschiede im WCST zwischen depressiven, zwangserkrankten und schizophrenen Probanden. *Zihl, Grön & Brunnauer (1998)* konnten bei grundsätzlicher Ähnlichkeit der kognitiven Störungen zwischen den Diagnosegruppen bei 84 % der schizophrenen, aber nur 7 % der depressiven Patienten eine Abweichung von mehr als 1 Standardabweichung zur

Leistung Gesunder in den WCST-Scores perseverative und Gesamtfehler finden. Auch in der Metaanalyse von *Johnson-Selfridge & Zalewski (2001)* fanden sich beim WCST zwar geringere, aber durchaus signifikante Unterschiede zu anderen psychiatrischen Gruppen mit Effektstärken der Unterschiede von 0,46 (Glass's  $\Delta$ ) (bei entsprechenden Werten von 2,0 beim Vergleich Schizophrene versus gesunde Kontrollen).

Mit **Neuroleptika** medizierte schizophrene Probanden erzielten in Studien bessere Leistungen im WCST als nicht-medizierte (*Johnson-Selfridge & Zalewski (2001)*, siehe Kap. 2.3.1). Eine neuere Studie von *Lee, Chou, Li & Yen (2007)* konnte nachweisen, dass weder das typische Neuroleptikum Haloperidol noch das Atypikum Risperidon Einfluss auf die Leistungen Schizophrener im WCST hatten. Gleiches gilt im Übrigen auch für die Leistung im Stroop-Test (s.u.) (*Henik & Salo, 2004*).

Die in der Studie von *Haut, Cahill, Cutlip, Stevenson, Makela et al. (1996)* gefundene Ähnlichkeit der Leistung Schizophrener im WCST mit der von Probanden mit (kleineren) Tumoren im präfrontalen Kortex - im Gegensatz zum Vergleich mit Patienten mit Tumoren an anderen Orten - legt eine (rechtsfrontal betonte) Frontallappendysfunktion bei Schizophrenen nahe. Dies konnte auch in zahlreichen Studien unter Verwendung **bildgebender Verfahren** im Wesentlichen bestätigt werden. *Weinberger, Berman & Illowsky (1988)* und *Berman, Illowski & Weinberger (1988)* fanden in der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) Minderdurchblutungen im dorsolateralen präfrontalen Kortex bei Durchführung des WCST im Gegensatz zum Ruhezustand und der Durchführung von Aktivierungsverfahren, die den präfrontalen Kortex nicht berühren. *Volz et al. (1997)* fanden im MRT bei der Durchführung des WCST bei Schizophrenen eine Hypoaktivierung im rechten präfrontalen Kortex sowie eine tendenziell vermehrte Aktivität im linken Temporallappen im Vergleich zu gesunden Kontrollen. *Bunney & Bunney (2000)* kommen in ihrem Review zu dem Ergebnis, dass die nachgewiesene Minderaktivierung des dorsolateralen präfrontalen Kortex während der Durchführung des WCST zu einer Beeinträchtigung der Funktionsfähigkeit der dorsalen neuronalen Schleife (siehe Kap 1.) führt und so die Minderleistung im WCST erklären könnte. Befunde zu Aktivierungsunterschieden bei Schizophrenen auch in temporalen Regionen bzw. limbischen Strukturen bei Durchführung des WCST haben u.a. zu der im Kapitel 2.2.1 erwähnten Hypothese der **funktionellen frontotemporolimbischen Diskonnektivität** bei dieser Patientengruppe geführt (*Weinberger & Lipska, 1995*). Die Befunde stellen zudem eine wesentliche Grundlage der erläuterten neuropsychologischen Theorien der Schizophrenie dar (siehe Kap. 2.3.3), insbesondere der Diskonnektivitätshypothese von *Friston & Frith (1995)* und der Theorie des defizitären Self-monitorings von *Frith (1992)*.

Angeichts der zentralen Bedeutung der dopaminergen Transmission vor allem im dorsolateralen präfrontalen Kortex für exekutive Prozesse sind Studien zum Zusammenhang der **genetischen Auffälligkeiten** im dopaminergen System Schizophrener und deren Leistungen im WCST mehrfach untersucht worden. Insbesondere beim in Kap. 2.2.3 erläuterten Met/Val158-Polymorphismus' des Catechol-O-Methyltransferase(COMT)-Gens konnten in Studien entsprechende Einflüsse auf die WCST-Leistung bei Schizophrenen



festgestellt werden (Egan et al., 2001; Rybakowski, Borkowska, Czerski, Dmitrzak-Weglarz, Sibinska et al., 2006; Joobar, Gauthier, Lal, Bloom, Lalonde et al., 2002). Abbildung 5.19 zeigt die Anzahl der Perseverationsfehler im WCST je nach Variante des COMT-Genotyps aus der Studie von Egan et al. (2001). Einige Studien fanden allerdings keine signifikanten (genetischen) Unterschiede bei schizophrenen Probanden und auch die Metaanalyse von Barnett et al. (2007) erbrachte keine signifikanten Unterschiede zwischen den entsprechenden Gruppen von schizophrenen Probanden.

Der Befund, dass auch Angehörige schizophrener Patienten verminderte WCST-Leistungen im Vergleich zu gesunden Nicht-Verwandten zeigen (Egan et al., 2001; Rybakowski & Borkowska, 2002; siehe Abbildung 5.19) kann als weiterer Hinweis dafür gewertet werden, dass genetische Faktoren diesbezüglich von Bedeutung sind. Auch existieren vereinzelt Studien zum Zusammenhang der WCST-Leistungen zu anderen, die Dopamininaktivierung betreffenden Gene, so z.B. bzgl. des Dopamin-Rezeptor-Gens DRD 1 und des Dopamin-Transporter-Gens (DAT) mit dem Ergebnis, dass vergleichbare Zusammenhänge mit der WCST-Leistung wie bei der Assoziation dieser Gene mit dem Ausreten der Schizophrenie zu existieren scheinen (Rybakowski, Borkowska, Czerski, Kapelski, Dmitrzak-Weglarz et al., 2005; Rybakowski et al., 2006).

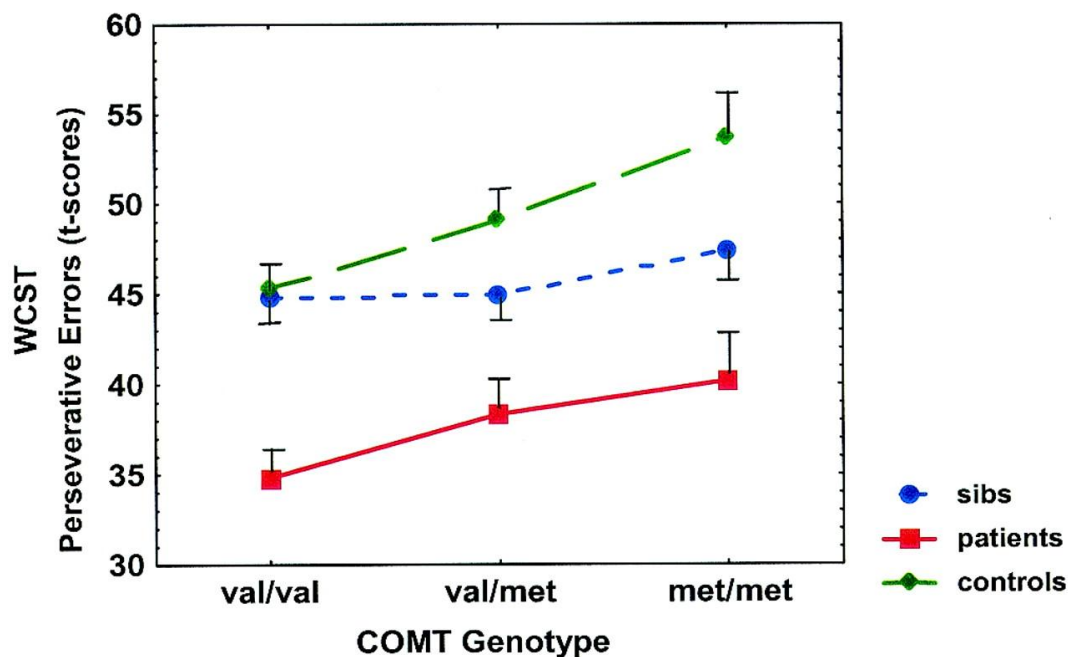


Abbildung 5.19: Anzahl der Perseverationsfehler von schizophrenen Patienten, der Geschwister (sibs) und gesunden Kontrollen im WCST (T-Werte !, d.h. hoher Wert=weniger Fehler) je nach Variante des COMT-Genotyps (aus Egan et al., 2001)

Für die vorliegende Arbeit ist es wichtig festzuhalten, dass bei der Auswahl der neuropsychologischen Instrumente im Rahmen der differentialdiagnostischen Fragestellung mit dem WCST ein in der Schizophrenieforschung etabliertes Verfahren gewählt wurde, das

zudem ausreichend neurobiologisch und -psychologisch fundiert erscheint. Gleiches gilt nach Ansicht des Autors dieser Studie für den Stroop-Test, worauf im Folgenden näher eingegangen wird.

Der '**Farbe-Wort-Interferenz-Test**' (FWIT) bzw. **Stroop-Test** ist vermutlich eines der am häufigsten bei neuropsychologischen Fragestellungen verwendeten Verfahren und wurde bei klinischen Probanden, insbesondere Schizophrenen, aber z.B. auch Patienten mit ADHS vielfach verwendet. Dabei wurden neben exekutiven auch explizit attentionale Fähigkeiten im Sinne selektiver Aufmerksamkeit (*siehe Kap. 5.1.1*) mit Hilfe des Verfahrens untersucht (*Hilger & Kasper, 2002; Voß & Thienel, 2008*), was angesichts der Zuordnung von Prozessen u.a. der Aufmerksamkeitssteuerung in den Bereich der exekutiven Funktionen bei insgesamt schwieriger Abgrenzbarkeit dieser Prozesse nicht verwundert. Im Rahmen dieser Darstellung wird - nicht zuletzt aufgrund des im vorherigen Abschnitt dargestellten Modells von *Cohen et al. (1990)* - der Stroop-Test vor dem Hintergrund der exekutiven Fähigkeiten vornehmlich im Sinne der Fähigkeit zur Inhibition automatisierter Reaktionen diskutiert, wie dies auch *Lautenbacher & Möser (2004)* vorschlagen.

Schizophrene Probanden zeigen in der traditionellen, nicht computergestützten Version des FWIT zumeist deutlich erhöhte Bearbeitungszeiten in der Interferenzbedingung - und zwar disproportional zu einer Reaktionszeitverlangsamung in den Nicht-Interferenz-Bedingungen - sowie eine erhöhte Fehlerneigung und damit einen deutlich stärkeren Interferenzeffekt als gesunde Kontrollen (*Brebion, Smith, Gorman & Amador, 1996; Albus, Hubmann, Ehrenberg, Forcht, Mohr et al., 1996; Müller, Sartory & Bender, 2004*). Vergleiche mit Probanden mit psychiatrischen oder auch neurologischen Erkrankungen, bei denen ebenfalls Störungen der Exekutivfunktionen anzunehmen sind wie z.B. akute Manien und Parkinson, erbrachten vergleichbare Beeinträchtigungen (*McGrath, Scheldt, Welham & Clair, 1997; Hanes, Andrewes, Smith & Pantelis, 1996*).

Mit einer veränderten computergestützten Version mit einer sog. 'single-trial'- oder auch 'item-by-item'-Instruktion lassen sich die Interferenzeffekte bei Schizophrenen z.T. auf das Niveau von gesunden Kontrollen vermindern, z.T. zeigten sich die Effekte verstärkt (*Boucarr, Mobarek, Cuervo & Danion, 1999; Henik & Salo, 2004*). Von wesentlicher Bedeutung scheinen dabei die Zeiträume zwischen den verschiedenen Trials zu sein, d.h. wenn der Zeitabstand zwischen den verschiedenen Items relativ groß ist, zeigen sich stärkere Reaktionszeitverlangsamungen und eine größere Fehlerneigung (*Hepp, Maier, Hermle & Spitzer, 1996; Perlstein, Carter, Barch & Baird, 1998*). Offensichtlich ist nicht auszuschließen, dass bei den verschiedenen Versionen des Stroop-Tests kognitive Operationen (Exekutivfunktionen, Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis) in unterschiedlichem Maße erforderlich sind.

In den erwähnten großen neuropsychologischen Metaanalysen zeigten sich jeweils im Vergleich zu anderen Instrumenten mittlere Effektstärken, bei *Heinrichs & Zakzanis (1998)* ein Cohen's d-Wert von -1,04, bei *Selfridge & Zalewski (2001)* ein Glass's  $\Delta$  - Wert von 1,7

bei Vergleichen mit gesunden Kontrollen und 0,64 bei Vergleichen mit anderen psychiatrischen Probanden.

In Studien mit **bildgebenden Untersuchungsverfahren** fanden sich zumeist deutliche Unterschiede der Aktivierungsmuster im Vergleich zu gesunden Kontrollen. So ergaben sich in der PET-Studie von *Carter, Mintun, Nichols & Cohen (1997)* korrespondierend mit entsprechenden Leistungsunterschieden insbesondere bzgl. der Anzahl der Fehler Minderaktivierungen des anterioren Zingulums (ACC) bei schizophrenen im Vergleich zu gesunden Probanden während der Interferenzbedingung, was mit den generellen Erkenntnissen zu den aktivierten Hirnarealen während der Stroop-Anweisung gut vereinbar ist und auf besondere Schwierigkeiten Schizophrener unter der Interferenzbedingung hinweist. Gleichsinnige Ergebnisse erzielten mittels PET und MRT *Yücel, Pantelis, Stuart, Wood, Maruff et al. (2002)*, die zudem noch einen Zusammenhang mit morphologischen Auffälligkeiten des anterioren Zingulums feststellten.

Aktivierungsunterschiede im Vergleich zu Gesunden im fMRT bei Durchführung des Stroop-Tests fanden sich auch in anderen Hirnregionen, so u.a. dem präfrontalen Kortex. In der Studie von *Weiss, Golaszewski, Mottaghy, Hofer, Hausmann et al. (2003)* wurden bei Schizophrenen bei gleichen Leistungen bilaterale Aktivierungen des dorsolateralen präfrontalen Kortex festgestellt, bei Gesunden lediglich in der linken Hemisphäre. Im anterioren Zingulum fanden sich ebenfalls höhere Aktivierungen bei den schizophrenen Probanden. Für die gleiche Leistung 'benötigen' Schizophrene offenbar mehr Aktivierung in unterschiedlichen Hirnarealen als Gesunde im Sinne einer Kompensation einer Netzwerkstörung, wie dies ebenfalls für Arbeitsgedächtnisleistungen Schizophrener angenommen wird (*siehe Kap. 5.2.2*). Einige Autoren, u.a. *Henik & Salo (2004)*, interpretieren die Minderleistungen Schizophrener im Stroop-Test bzw. die auffälligen Hirnaktivierungsmuster dabei als Störungen im Bereich der willentlichen/intentionalen Aufmerksamkeit bzw. im Sinne einer Störung des anterioren Aufmerksamkeitssystems (*Posner & Petersen, 1990*) (*siehe Kap. 5.1.1*).

Für die vorliegende Arbeit ist von besonderer Bedeutung, dass auch beim Stroop-Test Hirnareale berührt sind, die typischerweise als besonders häufig bei Schizophrenen als beeinträchtigt gelten bzw. dieses neuropsychologische Verfahren die Funktionsfähigkeit der erwähnten 'dorsolateralen neuronalen Schleife' nachhaltig berührt.

### 5.3.3 Störungen der exekutiven Funktionen unter Cannabiskonsum

Erst in den letzten Jahren sind - wohl in Zusammenhang mit dem zunehmenden Interesse an der Koinzidenz von Cannabiskonsum und Schizophrenie - einige Studien zu exekutiven Funktionen unter Cannabiskonsum veröffentlicht worden (*siehe auch Kap. 5.3.4*). Die diesbezüglich am häufigsten verwendeten Verfahren sind der WCST und FWIT bzw. Stroop-Test.

In einer Studie zum Einfluss **akuten** Cannabiskonsums auf exekutive Funktionen wurden regelmäßige Cannabisuser (min. 1 'Joint' pro Tag) veranlasst, blind 13 bzw. 17 mg THC in Zigaretten zu konsumieren, wobei sich im Vergleich zu Placebokonsum moderate Beeinträchtigungen der WCST-Leistungen fanden und hierbei ein Dosiseffekt bzw. geringere Beeinträchtigung der niedrigeren Cannabisdosis festgestellt werden konnte (Weinstein, Brickner, Lerman, Gremland, Bloch *et al.*, 2008). In einem Review bzgl. der Wirkungen akuten Cannabiskonsums auf exekutive Funktionen kommen Almeida, Novaes, Bressan & Lacerda (2008) zu dem Befund, dass höhere Dosen von THC bei Konsumenten mit leichterem Konsum mit Leistungsbeeinträchtigungen beim planerischen Denken und Impulskontrollaufgaben verbunden sind, während chronische Cannabiskonsumanten diese Beeinträchtigungen nicht zeigen.

In Studien zu exekutiven Leistungen von mehr oder weniger regelmäßigen, zum Untersuchungszeitpunkt aber nicht intoxikierten Cannabiskonsumanten gemessen mit dem WCST zeigten sich im Vergleich zu Gesunden meist eher moderate bzw. Unterschiede in nur einzelnen Auswertungsmodi des WCST. So fanden Pope *et al.* (2003) in einem Vergleich von 'early-onset-', 'late-onset-users' und 'non-users' als Kontrollen (N=200 Cannabiskonsumanten) Unterschiede zwischen beiden Gruppen von Konsumenten und Kontrollen bei der Anzahl der vollständigen Kategorien und zwischen 'late-onset-users' und Kontrollen bei der Anzahl der Perseverationen, jeweils auf eher schwachem Signifikanzniveau. In einer ebenfalls größeren Studie (N = 102 Cannabisuser) konnten Solowij *et al.* (2002) beim Vergleich von 'long-term-', 'short-term'- und 'non-users' keine Unterschiede bzgl. aller WCST-Maße feststellen, es fand sich lediglich ein Trend hinsichtlich des Unterschiedes zwischen 'long-term'- und 'short-term-users' beim Modus 'failure to maintain set'. Ebenso fand sich insbesondere kein Einfluss der Dauer des Cannabiskonsums.

Scholes & Martin-Iverson (2009) fanden eine Erhöhung der Perseverationstendenz im WCST bei ansonsten gesunden Cannabiskonsumanten im Vergleich mit nicht konsumierenden gesunden Kontrollen, und zwar in der Höhe durchaus derjenigen von Schizophrenen vergleichbar. Jockers-Scherübl *et al.* (2007) konnten Leistungsunterschiede im WCST zwischen gesunden Cannabis-Usern und Nicht-Usern nachweisen mit einem verstärkten Effekt, wenn der Cannabiskonsum vor dem 17. Lebensjahr begonnen hat.

In der erwähnten Studie von Bolla *et al.* (2002) zu dosisabhängigen neurokognitiven Effekten des Cannabiskonsums fand sich bei 28 Tage abstinenten Marijuana-Usern ein deutlicher Dosiseffekt hinsichtlich der WCST-Leistung, d.h. mit steigendem Cannabiskonsum sank das Niveau dieser exekutiven Funktion. Beim Vergleich der Gruppe mit dem höchsten Niveau an Cannabiskonsum (zwischen 78 und 117 Joints pro Woche) mit den Normwerten des WCST fanden sich deren Scores unter dem neunten Perzentil bzgl. des Auswertungsmodus 'Vollständige Kategorien'.

Beim **Stroop-Test** ergaben sich in dieser Studie negative Effekte nur bei Cannabiskonsumanten mit eher niedriger intellektueller Leistungsfähigkeit im Vergleich mit

solchen mit höherer kognitiver Kapazität (*siehe Abb 5.20*). Die Autoren vermuten an dieser Stelle, dass Individuen mit höherer Intelligenzkapazität respektive größeren kognitiven Reserven bei Cannabiskonsum bzw. -missbrauch eine höhere Schwelle zur Entwicklung neurokognitiver Defizite aufweisen.

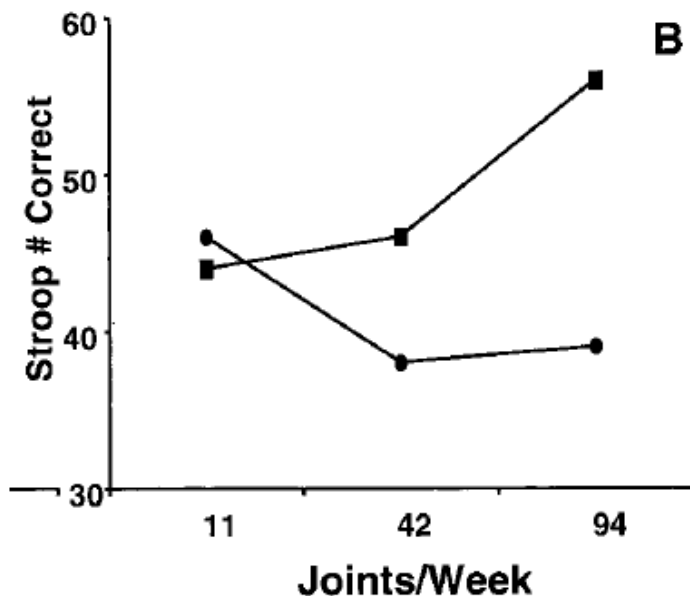


Abbildung 5.20: Effekt der Cannabisdosis auf die Stroop-Leistung bei Cannabiskonsumenten mit hoher (Quadrat) vs. niedriger (Kreise) intellektueller Leistungsfähigkeit (aus *Bolla et al., 2002*)

In der oben erwähnten Studie von *Solowij et al. (2002)* ließen sich im Stroop-Test keine signifikanten Unterschiede von schwer Cannabis konsumierenden Probanden und gesunden Kontrollen feststellen. Es fand sich allerdings eine inverse Korrelation zwischen der Dauer des Cannabiskonsums und der Leistung im Stroop-Test. Auch *Scholes & Martin-Iverson (2009)* und *Pope et al. (2003)* konnten keine Unterschiede zwischen ansonsten gesunden Cannabisusern und Nicht-Usern im Stroop-Test finden.

Mit Hilfe der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) konnten *Eldreth, Matochik, Cadet & Bolla (2004)* bei Durchführung eines modifizierten Stroop-Tests abnorme Hirnaktivität in Regionen des präfrontalen Kortex bei stark Marijuana konsumierenden Probanden nachweisen, die gesichert eine 25tägige Abstinenzperiode absolviert hatten. Ohne dass sich bei diesen im Vergleich zu gematchten gesunden bzw. nicht konsumierenden Kontrollen Leistungsunterschiede in den Stroop-Parametern zeigten, fanden sich im Vergleich zu gesunden Kontrollen Hypoaktivierungen im linken anterioren Zingulum und linken lateralen präfrontalen Kortex verbunden mit einer bilateralen hippocampalen Hyperaktivierung. Diese Ergebnisse sprechen nach Ansicht der Autoren für eine (zumindest 25 Tage) persistierende metabolische Veränderung in den für die Exekutivfunktionen relevanten Hirnarealen. Offensichtlich 'nutzen' Cannabiskonsumenten alternative neuronale Netzwerke als Kompensation für die Minderaktivierungen der originär 'zuständigen' Hirnareale. Entsprechende Mechanismen sind - wie erwähnt - für die Hirnaktivierung bei

Aufmerksamkeits- und Arbeitsgedächtnisprozessen bei Schizophrenen ebenso wie z.T. bei chronischen Cannabiskonsumanten nachgewiesen worden (*siehe Kap. 5.1 und 5.2*).

Ähnliche Ergebnisse erzielten *Gruber & Yurgelun-Todd (2005)*: Bei nicht unterscheidbarer Leistung im Stroop-Test zeigten sich im Gegensatz zu den Aktivierungsmustern der gesunden Kontrollen (*siehe Kap. 5.3.1*) bei den Cannabis konsumierenden Probanden Verringerungen der Aktivität der beiden anterioren zingulären Kortices bei erhöhter Aktivität im medialen zingulären Kortex, Letzteres möglicherweise interpretierbar als Kompensation für das erstgenannte Phänomen. Der zudem erhobene Befund, dass sich bei den Cannabiskonsumanten abweichend von normalen Probanden Aktivierungen im dorsolateralen präfrontalen Kortex auch während der Inkongruenz- bzw. Interferenzbedingung fanden, zeigt zum einen, dass sich die Aktivierungsmuster von Cannabiskonsumanten und Gesunden in den Hirnarealen, die den exekutiven Funktionen zugrunde liegen, nachhaltig unterscheiden. Zum anderen äußern die Autoren die Hypothese, dass die Verringerung der Aktivierung im anterioren Zingulum auf eine inadäquate Modulation dieser Struktur durch den dorsolateralen präfrontalen Kortex zurückzuführen ist (bei gegebener Reziprozität zwischen anteriorem Zingulum und dorsolateralem präfrontalen Kortex). Die persistierende Aktivierung des dorsolateralen präfrontalen Kortex und in der Folge mangelnde Aktivierung des anterioren Zingulums führt nach Ansicht der Autoren dazu, dass Cannabiskonsumanten in der Fähigkeit beeinträchtigt sind, inadäquate Reaktionen, d.h. zwar automatisierte, aber nicht aufgabenrelevante zu unterdrücken, da dem dorsolateralen präfrontalen Kortex die Wortbenennung und dem anterioren Zingulum die Farbbenennung bei inkongruentem Wort zugeordnet werden könne. Im Modell des Stroop-Effekts von *Cohen et al. (1990)* (*siehe Kap. 5.3.1*) müsste dies einem Defizit entsprechen, ein diesbezügliches Bias-Signal zu generieren.

Ansichts der Bedeutung der tonischen und phasischen Dopaminaktivität für exekutive Prozesse (*siehe Kap. 5.3.1*) und der ausgeprägten Dichte von CB<sub>1</sub>-Rezeptoren im präfrontalen Kortex (*siehe Kap. 3.2.2.2*) ist die **neurochemische** Erklärung der Beeinträchtigung exekutiver Funktionen durch Cannabiskonsum naheliegend. Akuter Cannabiskonsum führt zu einer vorübergehenden Erhöhung, im Verlauf zu einer Verringerung der dopaminergen Transmission u.a. im präfrontalen Kortex. Aufgrund der umgekehrt U-förmigen Beziehung zwischen Leistung im Bereich exekutiver Funktionen und der dopaminergen Aktivität kann zu jedem Zeitpunkt der akuten Cannabiswirkung von einer Beeinträchtigung exekutiver Funktionen ausgegangen werden. Längerfristiger Konsum bzw. Abhängigkeit von Cannabis führt wie berichtet zu einer Verringerung der dopaminergen Transmission im präfrontalen Kortex als adaptiver Vorgang angesichts der durch den chronischen Cannabiskonsum erhöhten extrazellulären Dopaminkonzentration (*siehe Kap. 3.2.2.3*). Infolgedessen kommt es zu Leistungsdefiziten im Bereich der exekutiven Funktionen bei anschließender Abstinenz.

Die in den Kapitel zu den Auswirkungen des Cannabiskonsums auf die kognitiven Domänen Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis ausgeführten genetisch-ätiologischen Zusammenhänge können analog auch auf den Bereich der Exekutivfunktionen übertragen werden, entsprechende Studien sind allerdings nicht vorhanden.

Für die vorliegende Arbeit geht der Autor davon aus, dass bei den verwendeten Verfahren (WCST und Stroop-Test) die Befundlage dahingehend zu interpretieren ist, dass eine nachhaltige Beeinträchtigung exekutiver Funktionen eher bei den schizophrenen Probanden der Studie und nicht oder nicht im gleichen Ausmaß bei Cannabisabhängigen zu erwarten sein dürfte. Da in dieser Studie für die Probanden der Cannabisgruppe (*siehe Kap. 7.2*) parallelisierte normale Kontrollen zum Vergleich zur Verfügung stehen, könnte gfs. ein Beitrag zur Beantwortung der Frage des Ausmaßes der Beeinträchtigung exekutiver Funktionen durch chronischen Cannabiskonsum geleistet werden.

### **5.3.4 Exekutivfunktionen bei Komorbidität von Cannabismissbrauch und Psychose**

In den Studien, in denen Probanden mit psychotischen Störungen bei gleichzeitigem Cannabiskonsum untersucht wurden, sind nur vereinzelt exekutive Funktionen einbezogen worden, die entsprechenden Ergebnisse können als widersprüchlich angesehen werden - insbesondere bzgl. der Frage, welchen Einfluss zusätzlicher Cannabiskonsum auf die Leistung Schizophrener in entsprechenden neuropsychologischen Verfahren nimmt.

In der aktuellen Studie von *Scholes & Martin-Iverson (2009)* zeigten schizophrene Probanden mit und ohne zusätzlichem Cannabiskonsum keinerlei Unterschiede in der Stroop-Test-Leistung, von den WCST-Kategorien war lediglich die Gesamtzahl der 'non-perseverativen Fehler' bei den schizophrenen Patienten mit Cannabiskonsum erhöht. Da sich beide Gruppen der schizophrenen Probanden von gesunden Kontrollen in beiden neuropsychologischen Maßen signifikant unterschieden, kamen die Autoren zu dem Schluss, dass Cannabiskonsum bei Schizophrenen einen lediglich subtilen zusätzlichen Effekt hinsichtlich der neurokognitiven Leistungsfähigkeit bzw. den exekutiven Funktionen hat. Für den WCST stellten *Liraud & Verdoux (2002)* das Gleiche fest; die schizophrenen Probanden in dieser Studie zeigten gleiche Leistungen in diesem Verfahren unabhängig von einem Cannabiskonsum. Hingegen zeigte sich bei den schizophrenen Probanden mit Cannabismissbrauch ein stärkerer Effekt der Interferenzbedingung im Stroop-Test.

Schizophrene Probanden mit Cannabiskonsum schnitten in der erwähnten umfassenden Studie von *Coulston et al. (2007)* - wie in anderen kognitiven Domänen auch (*siehe Kap. 5.1.4 und 5.2.4*) - bei den exekutiven Funktionen betreffenden Instrumenten (WCST und FWIT) besser ab als Schizophrene ohne Cannabiskonsum. Auch diesbezüglich verweisen die Autoren als neurobiologische Erklärung auf die Funktion von (Endo-)Cannabinoiden, die Ausschüttung und damit die Funktion diverser Neurotransmitter durch den Prozess des 'retrograde signaling' (*siehe Kap. 3.2.2.2*) regulieren. Insofern würde Cannabiskonsum u.U. die präfrontale Neurotransmission entsprechend stimulieren, so dass beispielsweise das für die Schizophrenie charakteristische präfrontale Dopamindefizit zumindest phasenweise verringert würde mit der Folge gesteigerter präfrontaler und damit auch exekutiver Funktionsfähigkeit.

Auch in der Studie von *Jockers-Scherübl et al. (2007)* zeigten sich die schizophrenen Probanden mit Cannabiskonsum denen ohne einen solchen auch im Bereich der Exekutivfunktionen - gemessen mit dem WCST - überlegen. Überraschenderweise galt dies insbesondere, wenn der Cannabiskonsum vor dem 17. Lebensjahr begonnen hat. Angesichts der genau gegenteiligen Befunde bei nicht psychotischen Cannabiskonsumern (*siehe Kap. 5.3.3*) kommen die Autoren zu der Einschätzung, dass Cannabinoide bzw. ein entsprechender Missbrauch unterschiedliche kognitive Veränderungen bei Gesunden und Schizophrenen verursachen. In diesem Zusammenhang diskutieren die Autoren die Möglichkeit, dass sich Cannabiskonsum neuroprotektiv auswirkt und zu verminderter kognitiver Beeinträchtigung führt, wie die Befunde von *Stirling et al. (2005)* dies in ihrer schon erwähnten Langzeitstudie für kognitive Störungen generell möglich erscheinen lassen.

Schließlich fanden sich auch in der Studie von *Løberg & Hugdahl (2009)* deutliche Unterschiede im Bereich exekutiver Funktionen zwischen Cannabis konsumierenden und nicht konsumierenden Schizophrenen. Wie aus Abbildung 4.6 (*siehe Kap. 4.3*) hervorgeht, unterscheiden sich die mittleren T-Werte der eingesetzten Verfahren WCST und Stroop-Test in dem Sinne, dass die schizophrenen Probanden mit Cannabiskonsum deutlich bessere Leistungen erbrachten. Als Erklärung hierfür verweisen die Autoren - wie in Kap. 4.3 ausgeführt - auf die Hypothese des 'different pathway to schizophrenia'.

Durch die Verwendung spezifischer neuropsychologischer Instrumente in dieser Arbeit auch im Bereich der exekutiven Funktionen kann gfs. ein kleiner Beitrag zur Klärung der Frage der Auswirkungen von Cannabiskonsum auf die neurokognitive Leistungsfähigkeit komorbid psychotischer und Cannabismissbrauch betreibender Patienten geleistet werden.



## 6 Ziele und Fragestellungen der Studie

Das Forschungsprojekt 'Cannabis und Psychose' der Universität Kiel und des Psychiatrischen Zentrums Rickling, in dessen Rahmen die vorliegende Studie durchgeführt wurde, verfolgt im Wesentlichen folgende Ziele:

- I. Erstellung eines neuropsychologischen Profils von Cannabisabhängigen und Schizophrenen im direkten und Vergleich mit gesunden Kontrollen
- II. Umfassende Dokumentation der störungsspezifischen Psychopathologie hinsichtlich Unterschieden und Gemeinsamkeiten
- III. Identifikation von geeigneten Instrumenten für die Differenzialdiagnostik bei Komorbidität von Cannabisabhängigkeit und Psychose

Die vorliegende Studie untersucht dabei folgende Hauptfragestellung(en), die im theoretischen Teil dieser Arbeit, insbesondere den Kapiteln 1, 4 und 5, erläutert bzw. aus der vorliegenden Literatur hergeleitet wurde und die folgendermaßen präzisiert werden:

- (1) **In welchen kognitiven Fähigkeiten sind cannabisabhängige und schizophrene Probanden im Vergleich zu parallelisierten Gesunden beeinträchtigt? Zeigen sich unabhängig von den Unterschieden der beiden Patientengruppen bestimmte Defizit-Profile? Beeinträchtigt Cannabiskonsum im Speziellen die Funktionen Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis und Exekutivfunktionen bzw. die Leistung in den Verfahren d2, N-back-task, WCST und FWIT?**

Aufgrund der in den Kapiteln 4.3 und 5.1.2, 5.2.2 und 5.3.2 referierten Befunde zu den entsprechenden Defiziten bzw. der Negativsymptomatik Schizophrener werden schlechtere Leistungen der schizophrenen Probanden gegenüber ihren gesunden Kontrollen erwartet. Ein spezielles Augenmerk wird angesichts der in den Kapiteln 5.1.3, 5.2.3 und 5.3.2 erläuterten uneinheitlichen Befunde zu Beeinträchtigungen abstinenter Cannabisabhängiger im Bereich neurokognitiver Fertigkeiten auf die eventuellen Defizite der cannabisabhängigen Patienten gelegt. Die Studie könnte diesbezüglich - als eine Art Nebenfund - einen kleinen empirischen Beitrag zur Frage der neurokognitiven Beeinträchtigungen abstinenter Cannabisabhängiger leisten.

- (2) **Ermöglichen neuropsychologische Instrumente, die sich auf die kognitiven Domänen Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis und Exekutivfunktionen beziehen, im Einzelnen die Verfahren d2, N-Back-Task sowie WCST und FWIT eine hinreichende Trennung von cannabisabhängigen und schizophrenen Patienten?**

Systematische Unterschiede zwischen den beiden Vergleichsgruppen Schizophrene ohne Cannabiskonsum und Cannabisabhängige ohne psychotische Symptome sind die Voraussetzung zur Verwendung der genannten Instrumente für die Differenzierung der

komorbiden Patienten. Aufgrund der insbesondere im Kap. 5 dieser Arbeit dargelegten Befundlage werden entsprechende Unterschiede für alle Instrumente erwartet, wobei die Gruppe der **Cannabisabhängigen** die bessere Leistung bzw. die Gruppe der Schizophrenen die größeren Beeinträchtigungen zeigen dürften. Für die Gruppe der komorbiden Probanden wird ein leistungsmäßiges Abschneiden zwischen den beiden anderen Gruppen erwartet.

- (3) **Lassen sich diese beiden Probandengruppen ebenso gut mit Hilfe psychopathologischer Maße trennen?**

Aufgrund der in den Kap. 2.1 und 3.1 referierten diagnostischen Kriterien ist angesichts der ausgeprägten Unterschiede der psychopathologischen Symptome davon auszugehen, dass eine mindestens ebenso gute Trennung beider Vergleichsgruppen mit Hilfe psychopathologischer Maße möglich ist.

- (4) **Zeigen sich wesentliche Unterschiede bei der Zuordnung der komorbiden Probanden zu den Störungen Cannabisabhängigkeit und Schizophrenie aufgrund der neuropsychologischen und psychopathologischen Maße?**

Bei dieser für die vorliegende Arbeit zentralen Fragestellung wird - wie insbesondere im Kap. 4.1 dargelegt - erwartet, dass sich die Zuordnung der komorbiden Probanden aufgrund psychopathologischer Maße deutlich von der Klassifikation mit Hilfe der neuropsychologischen Instrumente unterscheidet. D.h. es wird aufgrund dessen eine zusätzliche Information hinsichtlich der Validität bzw. Sicherheit der diagnostischen Zuordnung erwartet.

- (5) **Welche Unterschiede ergeben sich zwischen den Untergruppen komorbider Probanden, die aufgrund der neuropsychologischen und psychopathologischen Verfahren übereinstimmend oder divergent den jeweiligen Störungsgruppen zugeordnet wurden?**

Angesichts der in Kap. 4.1 erörterten widersprüchlichen Befundlage hinsichtlich psychopathologischer und neurokognitiver Unterschiede zwischen schizophrenen Cannabis-konsumenten und Patienten mit Cannabis assoziierter Psychose werden deutliche Hinweise auf eine Inhomogenität der Gruppe der komorbiden Probanden mit z.T. gravierenden Unterschieden auch hinsichtlich der Korrelation von psychopathologischen Merkmalsausprägungen und kognitiven Defiziten erwartet.

- (6) **Unterscheidet sich die Untergruppe der komorbiden Probanden der Cannabis konsumierenden Schizophrenen, die mit Hilfe der neuropsychologischen und psychopathologischen Instrumente einheitlich als zur Gruppe der Schizophrenen zugehörig klassifiziert wurden, hinsichtlich der neuropsychologischen Maße**

### **systematisch von der Gruppe der schizophrenen Probanden ohne Cannabis-konsum?**

Mit dieser Studie soll ein kleiner Beitrag zu der in aktuellen Studien aufgekommenen Hypothese geleistet werden, dass schizophrene Patienten mit komorbidem Cannabismissbrauch in neuropsychologischen Verfahren insbesondere aus dem Bereich der Aufmerksamkeit, des Arbeitsgedächtnisses und der Exekutivfunktionen bessere Leistungen zeigen als Schizophrene ohne Cannabiskonsum, wie in Kap. 4.3, 5.1.4, 5.2.4 und 5.3.4 ausgeführt. Ergänzend hierzu soll der empirisch offenbar noch nicht geprüften Frage nachgegangen werden, ob sich - was erwartet wird - die Unterschiede verringern bzw. aufheben, wenn - wie in bisherigen Studien nicht erfolgt - die mutmaßlichen Probanden mit Cannabis assoziierter Psychose aus dem Vergleich der Schizophrenen mit vs. ohne Cannabismissbrauch herausgenommen werden.

## 7 Methoden

### 7.1 Design der Studie

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um einen quasiexperimentellen Gruppenvergleich dreier klinischer Stichproben und von zwei parallelisierten Kontrollgruppen mit gesunden Probanden ohne Messwiederholung unter Nutzung eines 'between-subject-design'.

Die **(Quasi-)Unabhängige Variable 1** 'Störungsgruppe' hat drei Stufen, die jeweils in einer Gruppe

- cannabisabhängiger Patienten ohne psychotische Störung ('Cannabisabhängigkeit' bzw. '-missbrauch' bzw. ICD-10 F. 12.2 oder F 12.1),
- schizophrener Patienten ohne Cannabismissbrauch ('Schizophrenie' bzw. ICD-10 F 20.x) und
- komorbiden Patienten ('Komorbidität Cannabis und Psychose' bzw. ICD-10 F 12.5x oder F20.x in Verbindung mit F12.1/12.2)

bestehen.

Die **(Quasi-)Unabhängige Variable 2** 'Kontrollen vs. Patienten' hat die Stufen gesund/krank.

Als **abhängige Variablen** sind zum einen die neurokognitiven Funktionen

- **Aufmerksamkeit**
- **Arbeitsgedächtnis**
- **Inhibition automatisierter Reaktion bei Interferenz**
- **kognitive Flexibilität**

zu nennen, die als Testscores der Verfahren

- d2
- 'N-Back-Task'
- FWIT
- WCST

**operationalisiert** sind.

Zum anderen stellen

- **Art und Ausmaß der psychosespezifischen psychopathologischen Symptome der Probanden**

bzw. die Scores der verschiedenen eingesetzten Skalen - namentlich

- Manual der 'Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie' (AMDP) (*Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie, 2007*)
- 'Positive and Negative Syndroms Scale' (PANSS) (*Kay et al, 1987*)
- 'Scale for the Assessment of Negative Symptoms' (SANS) (*Andreasen, 1983*)
- 'Scale for the Assessment of Positive Symptoms' (SAPS) (*Andreasen, 1984*)

ebenfalls abhängige Variablen dieser Studie dar.

Als weitere abhängige Variablen werden

- **Depressivität und Ängstlichkeit der Probanden als psychoseunspezifische psychopathologische Symptome**

erhoben,

operationalisiert durch die Skalen

- 'Hamilton-Depressions-Skala (HAMD) (*Hamilton, 1960; CIPS, 1996*)
- 'Hamilton-Angst-Skala (HAMA) (*Hamilton, 1996*)
- Beck Depressions-Inventar (BDI) (*Beck, Hautzinger, Bailer, Worall & Keller, 1995*)
- State-Trait-Angstinventar (STAI) (*Laux, Glanzmann, Schaffner & Spielberger, 1981*)

Die Einbeziehung dieser Variablen ist auch aus dem Grund erforderlich, als es bekanntermaßen bei ausgeprägteren depressiven Symptomen zu einer Beeinträchtigung kognitiver Leistungsfähigkeit kommt, insbesondere auch im Bereich der in dieser Untersuchung relevanten kognitiven Domänen Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis und Exekutivfunktionen (*Beblo, 2004*), die sich entsprechend in schlechteren Leistungen in neuropsychologischen Testverfahren ausdrücken könnte. Schizophrene, cannabisabhängige und dementsprechend auch komorbide Patienten zeigen eine deutlich erhöhte Prävalenz für affektive Störungen (*Bovasso, 2001; Arolt et al., 2006*), deren Symptomatik sich z.T. - u.a. im Rahmen der Negativsymptomatik der Schizophrenie und dem sog. 'amotivationalen Syndrom' bei chronischem Cannabismissbrauch - mit der Grunderkrankung überlappen könnte. Von daher ist bei dieser Variable von einer gewissen 'Doppelfunktion' als abhängige und Kontrollvariable auszugehen. Bei den stationär behandelten Probanden der Studie wurden sowohl ein Eigen- wie ein Fremdrating durchgeführt.

Die erwähnte 'Doppelfunktion' gilt für die Variable Ängstlichkeit; bei ängstlicher Erregung ist ein Zusammenhang zur kognitiven Leistungsfähigkeit seit langem bekannt, auch wenn der Einfluss vermutlich als nicht so erheblich anzusehen ist wie bei depressiven Störungen bzw. Symptomen (*Lautenbacher & Kundermann, 2004*). Da Angstsymptome bei schizophrenen und abhängigkeitserkrankten Patienten gehäuft auftreten (*Arolt et al., 2006; Leweke, 2004*), scheint die Prüfung dieser Variable auch im Sinne einer Kontrollvariable jedoch in jedem Fall angezeigt und erfolgt in dieser Studie ebenfalls über Eigen- und Fremdrating.

Schließlich folgt als abhängige Variable

- **Art und Ausmaß bzw. Folgen des Cannabiskonsums als suchtspezifischer Teil der Psychopathologie der Probanden** (operationalisiert durch die 'Subjective Well-being under Neuroleptic treatment' Scale - Kurzform (SWN-K) (*Naber, Moritz, Lambert, Rajonk, Holzbach et al., 2001*).

Die Variable

- **subjektives Wohlbefinden unter Neuroleptika-Behandlung** (operationalisiert durch den 'Cannabis Use Disorders Identification Test' (CUDIT) (*Adamson & Sellman, 2003*))

kann sowohl als abhängige wie auch Kontrollvariablen angesehen werden.

Die **neuroleptische Behandlung** hat zwar - wie mehrfach erwähnt - bei psychotischen Patienten im Vergleich zu psychotischen Patienten ohne Neuroleptikabehandlung wohl keinen wesentlich verschlechternden Einfluss auf die Leistung in neuropsychologischen Verfahren (*siehe Kap. 2.3.1*). Dennoch wurden in der vorliegenden Studie mögliche Neuroleptika-Nebenwirkungen bzw. das subjektive Erleben einer antipsychotischen Behandlung als potentielle Störvariablen erfasst, nicht zuletzt, da ein Einfluss von Neuroleptika-Behandlung auf weitere Kontrollvariablen wie u.a. Depressivität oder auch Ängstlichkeit bzw. entsprechende somatische Ängstäquivalente u.U. im Sinne des Verkennens bzw. der Fehlinterpretation von Neuroleptikanebenwirkungen nicht auszuschließen sind. Aufgrund entsprechender Literaturangaben (*siehe Kap. 4.2*) wurde mit Hilfe des SWN-K zusätzlich in einer Einzelanalyse nach Hinweisen für eine mögliche unterschiedliche Wirkung von Neuroleptika bei Patienten mit Cannabis assoziierten und schizophrenen Psychosen gesucht. In diesem Fall ist diese Variable (Subjektive Erleben von Neuroleptika-Behandlung) als abhängige Variable zu betrachten.

Als mögliche **Störvariablen** wurden in der Untersuchung folgende Probandenmerkmale zusätzlich erfasst und teilweise experimentell, teilweise statistisch kontrolliert (*Näheres zu den einzelnen Erhebungsverfahren siehe Kap. 7.3*):

- **Prämorbid Intelligenz** mit Hilfe des 'Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztests-MWT-B' (*Lehrl, 2005*)

Bei der Untersuchung von Teilaspekten kognitiver Leistungsfähigkeit ist eine Kontrolle des (prämorbid) Intelligenzniveaus unabdingbar, da ein entsprechender direkter Zusammenhang naheliegend ist. Wie in Kap. 2.3.1 erwähnt, hat sich das prämorbid Intelligenzniveau als moderierender Einflussfaktor in neuropsychologischen Studien mit Schizophrenen erwiesen und muss von daher kontrolliert werden. Gerade in klinischen Populationen hat sich der MWT-B als valides Instrument zur Schätzung des prämorbid Intelligenzniveaus erwiesen (*siehe Kap. 7.3.5*).

- **Erste besuchte Schulform**

Als eine Möglichkeit, das **Bildungsniveau der Probanden** zu berücksichtigen, ohne erhebliche Einflüsse der jeweiligen (beginnenden) psychischen bzw. Suchtstörungen zu vernachlässigen, wurde die erste besuchte Schulform nach der Grundschule erhoben. Bei einer Orientierung am erreichten Bildungsabschluss wären Einflüsse sowohl der im Durchschnitt 5 Jahre vor Auftreten der ersten Plussymptomatik auftretenden Minussymptomatik der Schizophrenie (*siehe Kap. 2.1*) wie auch des häufig im frühen Jugendalter auftretenden Cannabismisbrauchs (*siehe Kap. 3.1*) nicht auszuschließen.

- **Raucherstatus**

Wie in Untersuchungen in Zusammenhang mit Abhängigkeitserkrankungen wie der Cannabisabhängigkeit üblich, soll als Prüfung weiterer Suchtstörungen der Raucherstatus erhoben werden, auch wenn in dieser Untersuchung aufgrund der Konsumform des Cannabis durch Inhalieren zwei der klinischen Störungsgruppen ('Cannabisabhängigkeit' und Komorbidität') per definitionem Raucher sein müssen. Zudem ist die Prävalenz von Nikotinkonsum in Populationen von schizophrenen Probanden deutlich erhöht (*Cattapan-Ludewig, Ludewig, Sirot, Etzensberger & Hasler, 2005*); dennoch soll der Einfluss des Faktors 'Nikotinabhängigkeit' überprüft werden.

- **Alter, Geschlecht und Lateralität**

Wie in den meisten klinischen Studien wird der mögliche Einfluss dieser Variablen kontrolliert, der Faktor 'Alter' vor allem wegen des bekanntermaßen bestehenden Einflusses auf kognitive Fähigkeiten. Beim Geschlecht fällt im Gegensatz zur Schizophrenie das Geschlechterverhältnis bei Cannabisabhängigkeit deutlich zugunsten der Männer aus (*Drogenbeauftragte der Bundesregierung, 2009*), was innerhalb der Studie für die beiden Untersuchungsgruppen der Cannabisabhängigen und Komorbiden gilt. Darüber hinaus können als Gründe für diese Kontrollvariable beispielsweise Geschlechtsunterschiede in der Häufigkeit bestimmter neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen und Einflüsse von Geschlechtshormonen hierauf angeführt werden. Da wesentliche kognitive Teilfunktionen lateralisiert sind, wird auch dieser Faktor in die Überprüfung einbezogen.

- **Alter bei (psychotischer) Ersterkrankung bzw. Dauer der (psychotischen) Erkrankung**

In vielen Studien ist ein früheres Ersterkrankungsalter bei komorbiden psychotischen Probanden gefundenen worden (*siehe Kap. 4.1.2*). Diese Variable soll hier im Wesentlichen aber nicht als abhängige Variable fungieren. Der Fokus soll hier auf den

Einfluss dieser Variable auf die kognitiven Leistungen gelegt werden, über den in der Literatur unterschiedliche Hypothesen existieren. Ältere vor allem epidemiologische Studien fanden analog zu den Erkenntnissen zur Schizophrenie Hinweise auf einen schlechteren Verlauf und vor allem ausgeprägtere kognitive Störungen Cannabis konsumierender psychotischer Patienten, der mit dem früheren Ersterkrankungsalter verbunden ist bzw. darauf zurückgeführt werden kann. Wie in Kap. 5 ausgeführt, zeigten aber jüngere neuropsychologische Studien bessere Leistungen komorbider (d.h. u.a. früh erkrankter) Patienten, so dass eine spezifische Erwartung der Auswirkungen dieses Unterschiedes nicht formuliert werden kann. Eine höhere Erkrankungsdauer könnte sich durch einen dadurch wahrscheinlicheren höheren Grad an Chronifizierung wiederum negativ auf die kognitiven Leistungen auswirken.

## 7.2 Versuchspersonen

### 7.2.1 Rekrutierung der klinischen Stichproben

Für das Forschungsprojekt 'Cannabis und Psychose' konnten insgesamt 105 Patienten des Psychiatrischen Zentrums Rickling als Versuchspersonen gewonnen werden, bei 75 gelang eine vollständige Durchführung der vorgesehenen Untersuchungen, so dass - wie geplant - pro Störungsgruppe 25 Probanden zur Verfügung standen.

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte durch Ärzte oder Psychologen verschiedener allgemein- und suchtpsychiatrischer Stationen des Zentrums, die hinsichtlich der Rekrutierungsmerkmale ausführlich unterrichtet waren. Die von diesen gem. der DSM IV- bzw. ICD-10 Kriterien (*siehe Kap. 2.1, 3.1 und 4.1*) gestellte klinische Diagnose stellte die Grundlage für die Teilnahme sowie die Zuweisung zu den Störungsgruppen (*siehe Kap. 7.1*) dar. Angesichts der in Kap. 4.1 erläuterten Klassifikationsschwierigkeiten bei Vorliegen von psychotischen Symptomen und Cannabisabhängigkeit war Voraussetzung für die Zuordnung in die Störungsgruppe 'Schizophrenie', dass weder anamnestisch noch aktuell Cannabiskonsum vorlag, bzw. für die Störungsgruppe 'Komorbidität', dass aktuell oder anamnestisch sichere psychotische Symptome außerhalb von unmittelbaren Intoxikations- bzw. Rauschzuständen bei vorhandenem Cannabismisbrauch vorlagen. Voraussetzung für die Störungsgruppe 'Cannabisabhängigkeit' war, dass weder anamnestisch noch aktuell Hinweise auf psychotisches Erleben vorlagen.

Die Versuchspersonen wurden entsprechend der Vorgaben der Deklaration von Helsinki schriftlich (und mündlich) über den Sinn und den Zweck der Studie sowie alle weiteren für sie relevanten Aspekte des Forschungsprojekts aufgeklärt. Anschließend wurden sie gebeten, den Aufklärungsbogen und eine Einverständniserklärung über die Teilnahme an der Studie zu



unterschreiben (*siehe Anhang Nr. 4 und 5*). Die Teilnehmer der Studie aus dem Psychiatrischen Zentrum Rickling erhielten keine formelle Bezahlung. Sie profitierten allerdings aller Wahrscheinlichkeit nach unmittelbar von der eingehenderen Diagnostik, die deutlich über die ansonsten durchgeführte hinausging. Ein zusätzlicher ideeller Nutzen ergab sich für die Patienten dadurch, dass der wissenschaftliche Ertrag der Studie zukünftig Erkrankten zu Gute kommen kann.

Bei vorliegender Einverständniserklärung wurde die Zuordnung in einem Anamnese- bzw. Explorationsgespräch durch die beiden psychologischen Mitarbeiter des Forschungsprojekts noch einmal auch unter Einbeziehung klinischer Daten (u.a. Urinuntersuchungen) überprüft. So konnten Patienten mit Polytoxikomanie bzw. Abhängigkeitserkrankungen zusätzlich zu Cannabis (außer Nikotinabhängigkeit) oder bei Verdacht auf weitere psychische Störungen ausgeschlossen werden. Nicht ausgeschlossen wurden cannabisabhängige bzw. -missbrauchende Probanden, die anamnestisch nicht abhängigen Konsum von Alkohol oder Gelegenheitskonsum von Amphetaminderivaten (z.B. 'Ecstasy') angegeben haben und bei denen im letzteren Fall das entsprechende Drogenscreening im Urin negativ ausfiel.

Alle Probanden waren während der Untersuchungen gesichert drogen- und alkoholabstinent, was im Rahmen der stationären (sucht-)psychiatrischen Behandlung durch tägliche Urinkontrollen unter Sicht und Atemalkoholmessungen kontrolliert wird.

Die Probanden nahmen im Rahmen des erstellten individuellen Behandlungsplans am multidimensionalen Therapieprogramm der jeweiligen Behandlungsstationen teil, worunter auch störungsspezifische psychotherapeutische, psychoedukative und medikamentöse Behandlungsmaßnahmen fallen. Die meisten Probanden mit psychotischen Störungen oder Symptomen erhielten atypische antipsychotisch wirkende Medikamente sowie teilweise typische niederpotente, in wenigen Fällen auch typische hochpotente Neuroleptika gemäß den entsprechenden Leitlinien der AWMF. Zum Zeitpunkt der Untersuchung erhielten einige der cannabisabhängigen Patienten niederpotente Neuroleptika (einschl. Promethazin) in niedriger Dosierung (allerdings zeitlich nicht unmittelbar vor den Testungen).

### **7.2.2 Rekrutierung der Kontrollgruppen**

Im Rahmen von Diplomarbeiten am Institut für Psychologie der Christian-Albrechts-Universität Kiel wurden unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. Ferstl und Herrn Dr. Wiesner als Teil des Forschungsprojekts 'Cannabis und Psychose' 2 nicht-klinische Kontrollgruppen rekrutiert und mit den gleichen Verfahren außer den psychopathologischen Instrumenten (*siehe Kap. 7.3*) untersucht.

Für diese für einige der Fragestellungen nötigen beiden nicht-klinischen Kontrollgruppen konnten jeweils 25 Versuchspersonen gewonnen werden, die hinsichtlich der Variablen Alter,

Geschlecht, Raucherstatus, erste besuchte Schulform und Händigkeit bzgl. der Probanden der Untersuchungsgruppen 'Cannabisabhängigkeit' und 'Schizophrenie' parallelisiert waren.

Die Kontrollprobanden wurden entweder persönlich oder durch Flyer bzw. Aushang an Hochschulen, Schulen, Supermärkten, Sportvereinen oder Cafés für die Untersuchung gewonnen.

Ausschlusskriterien für die Kontrollgruppen waren

- aktueller oder früherer Konsum jeglicher Art von Drogen bzw. Rauschmitteln gem. ICD-10 bzw. DSM-IV mit Ausnahme von Nikotin, Koffein und gelegentlichem, nicht missbräuchlichem Alkoholkonsum
- der Verdacht auf das Vorliegen einer psychischen Störung bzw. psychopathologischer Auffälligkeiten

Die Ausschlusskriterien wurden mit Hilfe eines halbstrukturierten Interviews geprüft (*siehe Anhang Nr. 6*).

Die Versuchspersonen der Kontrollgruppen wurden ebenfalls mündlich und schriftlich über die Studienziele und den -ablauf informiert und erhielten eine Auswandsentschädigung von € 20,-.

### 7.2.3 Beschreibung der Stichproben

Die **Geschlechterverteilung** innerhalb der Stichproben findet sich in Tabelle 7.1:

Tabelle 7.1: Geschlechterverteilung innerhalb der Stichproben

Gruppe	männlich	%	weiblich	%	Total	%
Cannabis	23	92	2	8	25	100
Kontrollen Canna	23	92	2	8	25	100
Schizophrenie	17	68	8	32	25	100
Kontrollen Schizo	17	68	8	32	25	100
Komorbidität	25	100	0	0	25	100
Total	105		20		125	

Aus der Tabelle ist ersichtlich, dass sich die jeweiligen Kontrollgruppen bzgl. der Geschlechterverteilung von den klinischen Gruppe 'Cannabis' und 'Schizophrenie' aufgrund der Parallelisierung nicht unterscheiden, wohl aber bestanden zwischen den klinischen Gruppen erhebliche Unterschiede.

Wie aus Tabelle 7.2 ersichtlich ist, erwies sich der Unterschied in der Geschlechterverteilung zwischen den Gruppen 'Cannabis', 'Schizophrenie' und 'Komorbidität' als statistisch bedeutsam, was mit einem zweiseitigen  $\chi^2$ -Test als Signifikanztest geprüft wurde.

Tabelle 7.2: Zweiseitiger  $\chi^2$ -Test des Unterschieds der Geschlechterverteilung zwischen den Gruppen 'Cannabis' 'Schizophrenie' und 'Komorbidität'

	Wert	df	p (zweiseitig)
$\chi^2$	12,000	2	<b>.003(sign.)</b>
N	75		

Ein Einfluss des Geschlechts der Probanden als Störvariable konnte aufgrund dessen nicht ausgeschlossen werden. Dies muss bei der Interpretation der Intergruppenvergleiche bzgl. der klinischen Gruppen entsprechend berücksichtigt werden.

Allerdings entspricht die ungleiche Geschlechterverteilung der klinischen Realität bzw. sind erhebliche entsprechende Unterschiede in epidemiologischen Untersuchungen zum Cannabiskonsum bzw. der entsprechenden Abhängigkeit festgestellt worden (*Drogenbeauftragte der Bundesregierung, 2009*). D.h. u.a. dass sich die Notwendigkeit eines eventuellen Einsatzes von neuropsychologischen Instrumenten im Rahmen der Differenzialdiagnostik von Cannabis-assoziierten Psychosen offenbar auch hauptsächlich bei männlichen Patienten ergibt, so dass der eventuelle Einfluss der Störvariable 'Geschlecht' als für das Ziel der Studie möglicherweise als nicht so gravierend angesehen werden kann.

Die Charakteristika der Störvariable '**Alter**' sind Tabelle 7.3 zu entnehmen.

Tabelle 7.3: Alterscharakteristika der Stichproben (*Mean=Mittelwert; SD=Standardabweichung; SEM=Standardmessfehler*)

Gruppe	Mean	Min	Max	SD	SEM
Cannabis	23,96	17	40	6,003	1,201
Kontrollen Canna	22,96	17	39	5,280	1,056
Schizophrenie	37,36	23	49	6,885	1,377
Kontrollen Schizo	37,40	21	51	7,588	1,518
Komorbidität	27,68	21	41	6,256	1,251

Mit Hilfe einer univariaten Varianzanalyse wurde bestätigt, dass sich die Gruppen hinsichtlich des Faktors 'Alter' signifikant voneinander unterscheiden (*siehe Tabelle 7.4*).

Tabelle 7.4: Ergebnisse der univariaten Varianzanalyse bzgl. des Faktors 'Alter' (*QS=Quadratsummen; df=Freiheitsgrade; MS=Mean Square; F=Wert der F-Statistik; p=Signifikanzniveau*)

	QS	df	MS	F	p
Gruppe	5006,832	4	1251,708	30,082	<b>&lt; .001</b>
Fehler	4993,120	120	41,609		

Post-hoc Einzelgruppenvergleiche wurden mit Hilfe von Scheffé-Tests durchgeführt, deren Ergebnisse Tabelle 7.5 zu entnehmen sind. Die Gruppe der Schizophrenen unterscheidet sich im Alter demnach signifikant von den beiden anderen klinischen Gruppen sowie von der Kontrollgruppe Cannabis. Diese Tatsache ist wohl dem Umstand zuzuschreiben, dass jüngere schizophrene Patienten ohne jeglichen Cannabiskonsum sehr schwer zu rekrutieren waren bzw. in der entsprechenden Population eher selten vorkommen, so dass auf (etwas) ältere schizophrene Patienten zurückgegriffen werden musste. Ein Einfluss des Faktors 'Alter' müsste also bei Vergleichen mit der Gruppe Schizophrenie entsprechend berücksichtigt werden, nicht aber bei Vergleichen mit den beiden anderen klinischen Gruppen, da zwischen der Cannabis- und der Komorbiditätsgruppe wiederum keine Unterschiede bzgl. des Alters bestehen.

Die Ergebnisse der Vergleiche der beiden klinischen Gruppen Cannabis und Schizophrenie mit den jeweiligen Kontrollgruppen ( $p=.990$  und  $1.000$ ) können als Hinweis auf die gelungene Parallelisierung bzgl. des Faktors 'Alter' gewertet werden, aus dem gleichen Grund unterscheiden sich beide Kontrollgruppen voneinander und von der jeweils anderen klinischen Gruppe.

Tabelle 7.5: Einzelgruppenvergleiche bzgl. des Faktors 'Alter' mittels Scheffé-Tests (*in den Zellen ist der p-Wert des Scheffé-Tests enthalten; fett gedruckt=signifikant*)

	Cannabis	Schizo- phrenie	Komor- bidität	Kontrollen Canna	Kontrollen Schizo
Cannabis	-				
Schizophrenie	<b>&lt; .001</b>	-			
Komorbidität	.390	<b>&lt; .001</b>	-		
Kontrollen Canna	.990	<b>&lt; .001</b>	.161	-	
Kontrollen Schizo	<b>&lt; .001</b>	1.000	<b>&lt; .001</b>	<b>&lt; .001</b>	-

Der **Raucherstatus** der Probanden ist Tabelle 7.6 zu entnehmen.

Tabelle 7.6: **Raucherstatus** der Probandengruppen

	Raucher	Nichtraucher
Cannabis	25	0
Schizophrenie	18	7
Komorbidität	25	0
Kontrollen Canna	25	0
Kontrollen Schizo	17	8

Lediglich in der Gruppe der Schizophrenen und - da es sich um eines der Parallelisierungskriterien gehandelt hat (*siehe Kap. 7.2.2*) - der entsprechenden Kontrollgruppe fanden sich Nichtraucher im Unterschied zu den beiden klinischen Gruppen und der Kontrollgruppe Cannabis, die zu 100% neben dem inhalativen Konsum von Cannabis Tabakprodukte auf die gleiche Weise konsumierten. Tabelle 7.7 zeigt den (exemplarisch ausgewählten)  $\chi^2$ -Test des Unterschiedes im Raucherstatus der Gruppen 'Cannabis' und 'Schizophrenie', der sich als signifikant erwies. Dementsprechend müssten bei der Interpretation die Vergleiche mit der Gruppe 'Schizophrenie' die Tatsache des unterschiedlichen Raucherstatus berücksichtigt werden. Allerdings dürften entsprechende Auswirkungen auf die in dieser Arbeit im Vordergrund stehenden 'doralen Schleife' (*siehe Kap. 1*) eher gering sein, da Effekte der Abhängigkeit an sich auf neuronale Funktionsabläufe eher die 'ventrale Schleife' betreffen (*siehe Kap. 3.2.1.3*) und diesbezügliche substanzspezifische Einflüsse des Nikotins nicht bekannt sind.

Tabelle 7.7:  $\chi^2$ -Test des Unterschieds des **Raucherstatus** zwischen den Gruppen 'Cannabis' und 'Schizophrenie'

	Wert	df	p(zweis.)
$\chi^2$	8,140	1	<b>.01</b>
N	50		

Die Tabellen 7.8 und 7.9 zeigen die deskriptiven Daten bzgl. der **Händigkeit** der klinischen Probanden sowie den (nicht signifikanten)  $\chi^2$ -Test, der nachweist, dass die die Gruppen in ihrer Händigkeit nicht voneinander unterscheiden, d.h. dass auf unterschiedliche Händigkeit zurückzuführende Leistungsunterschiede nicht berücksichtigt werden müssen.

Tabelle 7.8: **Händigkeit** der klinischen Probandengruppen

	rechts	links	missing data	N
Cannabis	19	4	2	25
Schizophrenie	24	1	0	25
Komorbidität	22	3	0	25

Tabelle 7.9: Zweiseitiger  $\chi^2$ -Test der Unterschiede der **Händigkeit** zwischen den klinischen Probandengruppen

	Wert	df	p
$\chi^2$	2,244	2	.334
N	73		

Wie in Kap. ausgeführt, wird das **Bildungsniveau der Probanden** über die erste besuchte Schulform nach der Grundschule erhoben. Tabelle 7.10 gibt einen Überblick über die besuchten Schulformen der Probandengruppen, Tabelle 7.11 enthält die (nonparametrischen) deskriptiven Daten.

Tabelle 7.10: Verteilung der besuchten Schulformen der Probandengruppen (*erste besuchte Schulform nach der Grundschule*)

	Sonder	Haupt	Real	Gymn.	Total
Cannabis	0(0%)	5(20%)	11(44%)	9(36%)	25(100%)
Schizophrenie	0(0%)	11(44%)	7(28%)	7(28%)	25(100%)
Komorbidität	1(4%)	11(44%)	6(24%)	7(28%)	25(100%)
Kontrollen Canna	0(0%)	5(20%)	11(44%)	9(36%)	25(100%)
Kontrollen Schizo	0(0%)	11(44%)	7(28%)	7(28%)	25(100%)

Tabelle 7.11: Deskriptive Daten der Verteilung der verschiedenen besuchten Schulformen der Probandengruppen (*erste besuchte Schulform nach der Grundschule; 1=Sonderschule, 2=Hauptschule, 3=Realschule, 4=Gymnasium*)

	Median	Min	Max	Range
Cannabis	3	2	4	2
Schizophrenie	3	2	4	2
Komorbidität	3	1	4	3
Kontrollen Canna	3	2	4	3
Kontrollen Schizo	3	2	4	2

Vergleiche der klinischen Probandengruppen untereinander hinsichtlich der ersten besuchten Schulform mit Hilfe des (nonparametrischen wegen der ordinalen Skalierung der Variable) 'Mann-Whitney-Test' erbrachten keine signifikanten Unterschiede, wie aus Tabelle 7.12 ersichtlich ist.

Tabelle 7.12: Gruppenvergleiche bzgl. der Schulformen (*erste besuchte Schulform nach der Grundschule*)

	Vergleich Cannabis/ Schizophrenie	Vergleich Komorbi- dität/ Schizophrenie	Vergleich Komorbi- dität/ Cannabis
Mann-Whitney U	244,500	298,000	234,000
p (zweiseitig)	.162	.764	.107

Ein Einfluss des von den Störungen im Wesentlichen unabhängigen Niveaus der Schulausbildung ist also für die durchgeführten Diskriminanzanalysen bzgl. der Hauptfragestellung und die Einzelvergleiche der Probandengruppen nicht zu berücksichtigen.

Tabelle 7.13 zeigt die Ergebnisse bzgl. des zur Kontrolle des **prämorbid** **Intelligenzniveaus** eingesetzten MWT-B.

Tabelle 7.13: Ergebnisse als IQ-Werte der Stichproben im MWT-B (*Mean=Mittelwert; SD=Standardabweichung; SEM=Standardmessfehler*)

Gruppe	Mean	Min	Max	SD	SEM
Cannabis	101,60	89	130	10,782	2,156
Schizophrenie	99,28	80	130	12,601	2,520
Komorbidität	98,84	82	124	9,503	1,901
Kontrollen Canna	104,72	91	130	9,876	1,975
Kontrollen Schizo	110,32	95	130	9,737	1,947

Mit Hilfe einer univariaten Varianzanalyse wurde bestätigt, dass sich die Gruppen hinsichtlich des Faktors 'prämorbid Intelligenz' signifikant voneinander unterscheiden (*siehe Tabelle 7.14*).

Tabelle 7.14: Ergebnisse der univariaten Varianzanalyse bzgl. der Ergebnisse des **MWT-B-IQ-Werte** (*QS=Quadratsummen; df=Freiheitsgrade; MS=Mean Square; F=Wert der F-Statistik; p=Signifikanzniveau*)

	QS	df	MS	F	p
Gruppe	2240,832	4	560,208	5,022	<b>&lt; .001</b>
Fehler	13384,880	120	111,541		

Die mit Hilfe von Scheffé-Tests durchgeführten Post-hoc-Einzelvergleiche (*siehe Tabelle 7.15*) zeigen, dass das Ergebnis der Varianzanalyse im Wesentlichen darauf zurückzuführen ist, dass die 'Kontrollgruppe Schizophrenie' im Vergleich zu den Gruppen 'Schizophrenie' und 'Komorbidität' deutlich höhere Werte erzielte. Die klinischen Gruppen unterscheiden sich nicht voneinander.

Tabelle 7.15: Einzelgruppenvergleiche bzgl. der MWT-B-IQ-Werte mittels Scheffé-Tests (*in den Zellen ist der p-Wert des Scheffé-Tests enthalten; fett gedruckt=signifikant*)

	Cannabis	Schizophrenie	Komorbidität	Kontrollen Canna	Kontrollen Schizo
Cannabis	-				
Schizophrenie	.962	-			
Komorbidität	.931	1.000	-		
Kontrollen Canna	.895	.509	.427	-	
Kontrollen Schizo	.081	<b>.011</b>	<b>.007</b>	.479	-



Für die Beurteilung etwaiger Unterschiede der klinischen Probandengruppen in den untersuchten kognitiven Domänen bedeutet dieses Ergebnis, dass diese Unterschiede nicht auf Differenzen im Bereich der prämorbid Intelligenz zurückgeführt werden können, d.h. diese Gruppen sind gut vergleichbar. Der signifikante Unterschied der Kontrollgruppe 'Schizophrenie' zur klinischen Gruppe 'Schizophrenie' muss bei Vergleichen von Beeinträchtigungen der schizophrenen Probanden mit der Kontrollgruppe berücksichtigt werden. Allerdings sind in dieser Arbeit diesbezügliche Fragestellungen kaum relevant, da Beeinträchtigungen kognitiver Funktionen bei Schizophrenen ohnehin gut belegt sind (*siehe Kap. 2.3*) und im Wesentlichen der Unterschied zu den Cannabis missbrauchenden und komorbiden Probanden interessiert. Die Beeinträchtigung kognitiver Funktionen im Rahmen der schizophrenen Psychose dürfte im Übrigen die wahrscheinlichste Erklärung für den signifikanten Unterschied der Schizophrenie- zur entsprechenden Kontrollgruppe darstellen, ebenso die Differenz zur Probandengruppe 'Komorbidität', da bei beiden Gruppen wie den schizophrenen Kontrollen keine Unterschiede im Bildungsniveau bzw. der ersten besuchten Schulform bestehen.

Das **Alter bei der Ersterkrankung bzw. die Erkrankungsdauer** wurde als Störvariable bei den Gruppen 'Schizophrenie' und 'Komorbidität' erhoben, die Tabellen 7.16 und 7.17 zeigen die durchgeführten t-Tests für die beiden Variablen und die deskriptiven Statistiken.

Tabelle 7.16: t-Tests für die Variablen 'Alter bei Ersterkrankung' und 'Erkrankungsdauer' für die beiden Gruppen 'Schizophrenie' und 'Komorbidität' (*t=Wert der t-Statistik; df=Freiheitsgrade; p=Signifikanzniveau*)

	t	df	p (zweiseitig)
Alter bei Erst- erkrankung	-3,719	48	<b>.001</b>
Erkrankungsdauer	-2,454	48	<b>.001</b>

Tabelle 7.17: Deskriptive Statistik für die Variablen 'Alter bei Ersterkrankung' und 'Erkrankungsdauer' der beiden Gruppen 'Schizophrenie' und 'Komorbidität' (*Mean=Mittelwert; SD=Standardabweichung; SEM=Standardmessfehler*)

		Mean	Min	Max	SD	SEM	N
Alter bei Erst- erkrankung	Schizophrenie	27,72	17	43	6,32798	1,26560	25
	Komorbidität	21,72	16	34	5,00433	1,00087	25
Erkrankungs- dauer	Schizophrenie	9,64	2	20	5,75818	1,15164	25
	Komorbidität	5,96	0	20	4,8	0.96	25

Den Tabellen ist zu entnehmen, dass die komorbiden Probanden bei Erstauftreten der psychotischen Störung ein geringeres Alter und eine kürzere Erkrankungsdauer aufweisen. Der erste Unterschied entspricht dem in vielen Studien gefundenen früheren Ersterkrankungsalter bei komorbiden psychotischen Probanden (*siehe Kap. 4.1.2*). Über die Auswirkungen dieses Unterschiedes existieren in der Literatur unterschiedliche Hypothesen. Ältere vor allem epidemiologische Studien fanden analog zu den Erkenntnissen zur Schizophrenie Hinweise für einen schlechteren Verlauf und vor allem ausgeprägteren kognitiven Störungen Cannabis konsumierender psychotischer Patienten, der mit dem früheren Ersterkrankungsalter verbunden ist bzw. darauf zurückgeführt werden kann. Wie in Kap. 5 ausgeführt, zeigten jüngere neuropsychologische Studie bessere Leistungen komorbider Patienten, so dass eine spezifische Erwartung der Auswirkungen dieses Unterschiedes nicht formuliert werden kann.

Die höhere Erkrankungsdauer der schizophrenen Probanden ist sehr wahrscheinlich auf das höhere Alter der schizophrenen Probanden im Vergleich mit den komorbiden (*siehe Tabelle 7.3*) zurückzuführen. Der durch die höhere Erkrankungsdauer bedingte höhere Grad an Chronifizierung der schizophrenen Probanden muss also bei der Interpretation als Einflussfaktor berücksichtigt werden. Wie bei dem Faktor 'Alter' ausgeführt (s.o.), konnten jüngere und kürzer erkrankte psychotische Patienten **ohne** Cannabismissbrauch mangels Häufigkeit wesentlich seltener rekrutiert werden.

Als Versuchspersonen wurden 75 stationäre Patienten des Psychiatrischen Zentrums Rickling für die drei gleich großen klinischen Gruppen rekrutiert, ebenso jeweils 2 Mal 25 gesunde Kontrollen, die zu den Probanden der Gruppen Cannabisabhängigkeit und Schizophrenie hinsichtlich der Variablen Alter, Geschlecht, Raucherstatus, höchste besuchte Schulform und Händigkeit parallelisiert waren. Die Güte der Parallelisierung wird durch die deskriptiven Daten bzw. Statistiken gut belegt. Die klinischen Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich der Kontrollvariablen Raucherstatus, Händigkeit, Bildungsniveau und prämorbidem Intelligenzniveau gemessen durch den MWT-B. Zwischen den klinischen Gruppen bestand ein signifikanter Unterschied beim Geschlecht. Die Gruppe der schizophrenen Probanden war signifikant älter als die beiden anderen klinischen Gruppen und wies gegenüber den komorbiden Probanden ein höheres Alter bei Ersterkrankung und eine längere Erkrankungsdauer auf.

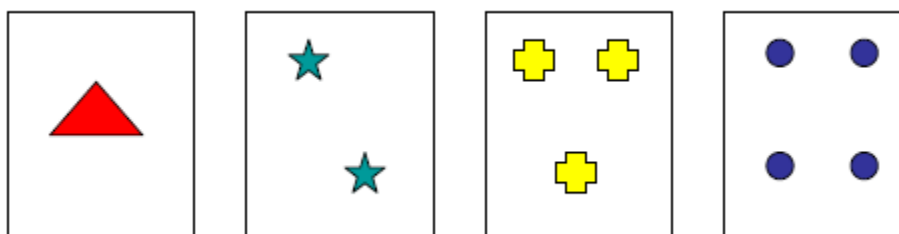
## 7.3 Material

### 7.3.1 Wisconsin Card Sorting Test (WCST)

In der vorliegenden Studie wurde die 'Wisconsin Card Sorting Test-64 Card Version' (WCST-64) (Kongs, Thompson, Iverson & Heaton, 2000) zur Überprüfung von Fähigkeiten aus dem Bereich der Exekutivfunktionen verwendet.

Die grundlegende Methode des Tests basierte auf Forschungen über die Lernfähigkeit von Primaten mit und ohne Hirnläsionen der Forschergruppe um Harlow (Settlage, Zable & Harlow, 1948) sowie dem 'Weigl Color Form Test' (Weigl, 1941) und wurde von E. Berg 1948 bzw. später von Grant & Berg (1948) in der Form entwickelt, die als Wisconsin Card Sorting Test bekannt wurde. Ursprünglich als Maß für abstraktes Denken und die Fähigkeit zum Wechsel eines kognitiven Sets vorgesehen, wird der WCST - wie im Kap. 5.3.1 erläutert - heutzutage als Instrument zur Untersuchung der Exekutivfunktionen angesehen, der u.a. deren Einzelkomponenten wie planerisches Denken, kognitive Flexibilität und Hemmung bzw. Modulation impulsiven Antwortverhaltens bzw. ebenso Konzentration und Arbeitsgedächtnis prüft (Gnys & Willis, 1991). Trotz der erwiesenen Sensitivität des WCST für Läsionen des Frontalhirns kann nicht von einem Verfahren bzw. einer Messmethode der (gesamten) frontalen Funktionsfähigkeit gesprochen werden, da den Frontallappen auch Funktionen unterliegen, die vom WCST nicht erfasst werden. Selbstverständlich können unterdurchschnittliche Testleistungen im WCST auch durch eine sekundäre frontale Dysfunktion im Sinne einer Schädigung von Hirnstrukturen, die dem präfrontalen Kortex vorgeschaltet sind, verursacht werden, wie dies die Studie von Anderson, Damasio, Jones & Tranel (1991) nahelegt. So kann der WCST zwar als sensitiv, aber nicht als spezifisch für Frontalhirnbeeinträchtigungen angesehen werden.

Abbildung 7.1: Stimuluskarten des WCST



Der WCST besteht aus 4 Stimuluskarten und 64 Antwortkarten, auf denen verschiedene Figuren (Kreuze, Kreise, Dreiecke, Sterne) in unterschiedlicher Farbe (rot, blau, gelb, grün) und unterschiedlicher Anzahl (eins, zwei, drei, vier) abgebildet sind. Die Stimuluskarten bestehen aus einer Karte mit einem roten Dreieck, eine mit zwei grünen Sternen, eine mit drei gelben Kreuzen und eine mit vier blauen Kreisen (siehe Abbildung 7.1). Auf den Antwortkarten sind ebenfalls die genannten unterschiedlichen Figuren in unterschiedlicher Farbe und

Anzahl abgebildet. Jede Antwortkarte kann einer Stimuluskarte entweder nach Farbe, Form oder Anzahl oder auch einer Kombination von Merkmalen zugeordnet werden. Die Darbietungsreihenfolge ist standardisiert.

Zur Durchführung werden die 4 Stimuluskarten vor den Probanden gelegt und dieser erhält den Stapel mit den 64 Antwortkarten mit der Instruktion, fortlaufend jede Karte unter die Stimuluskarte zu legen, von der er denkt, dass sie zu ihr passt. Der Proband erhält jeweils Feedback darüber, ob die Zuordnung richtig oder falsch war (*siehe Abbildung 5.14 in Kap. 5.3.1*).

Das erste richtige Ordnungsprinzip bzw. die erste Kategorie ist **Farbe**, d.h. der Untersucher antwortet immer dann **"richtig"**, wenn der Klient eine Karte des Antwortkartenstapels der jeweiligen Stimuluskarte mit der gleichen Farbe zuordnet, und **"falsch"**, wenn er sie einer Stimuluskarte mit einer anderen Farbe zuordnet. Hat der Proband 10 Mal in Folge richtig geantwortet, wechselt der Untersucher ohne verbale oder nonverbale Ankündigung das Ordnungsprinzip von Farbe auf **Form**, nach wiederum 10 richtigen Antworten zum Ordnungsprinzip **Anzahl**, dann wieder zu Farbe, Form und Anzahl, bis alle Antwortkarten verbraucht sind. Auf dem Protokollbogen werden korrekten und inkorrekten Zuordnungen protokolliert (*siehe Anhang Nr. 1*), ebenso die für die kognitive Flexibilität besonders relevanten perseverativen Antworten bzw. Fehler. Hierunter werden Antworten des Probanden gefasst, bei denen er (wiederholt) einem falschen bzw. nicht mehr gültigen Ordnungsprinzip folgt, was als Ausdruck eines defizitären 'set shifting' interpretiert werden kann.

Bei der Auswertung wurden im Rahmen der vorliegenden Studie folgende Rohwerte des WCST ermittelt:

- |   |  |
|---|--|
| • <i>'Total numer correct'</i>            | - Anzahl der korrekten Zuordnungen   |
| • <i>'Total number of errors'</i>         | - Anzahl der inkorrekten Zuordnungen   |
| • <i>'Perseverative responses'</i>        | - Anzahl der Perseverationsantworten   |
| • <i>'Perseverative errors'</i>           | - Anzahl der Perseverationsfehler  |
| • <i>'Non-perseverative errors'</i>       | - Anzahl der nicht-perseverativen Fehler   |
| • <i>'Conceptual level responses'</i>     | - Anzahl der Items in einer Abfolge von drei oder mehr richtigen Zuordnungen     |
| • <i>'Number of categories compl.'</i>    | - Anzahl der vollständig ausgeführten Kategorien                                 |
| • <i>'Trials to compl.First Category'</i> | - Anzahl der Versuche bis zur ersten vollständig ausgeführten Kategorie          |
| • <i>'Failure to maintain set'</i>        | - Anzahl der Unterbrechungen einer Abfolge von 5 oder mehr richtigen Zuordnungen |

Auf die Verwendung der für diese Auswertungskategorien zur Verfügung stehenden Normwerte wurde in dieser Untersuchung verzichtet, da Vergleiche dreier klinischer Stichproben durchgeführt wurden. Zudem stehen parallelisierte Kontrollgruppen für Vergleiche zur Verfügung. Für die vorliegende Studie wurden hauptsächlich die zentralen Scores 'Total number correct' und 'Number of categories completed' sowie der für Defizite Schizophrener relativ spezifische Score 'perseverativ errors' (*siehe Kap. 5.3.2*) verwendet.

Bzgl. der Gütekriterien legen die Autoren beim WCST ein besonderes Augenmerk auf die Durchführungs- und 'Scoring'-Reliabilität; Studien von *Axelrod, Goldman & Woodard (1992)* zufolge konnten auch bei den besonders fehleranfälligen Kennwerten 'Perseverative Responses' und 'Perseverative errors' jeweils bei erfahrenen wie auch unerfahrenen WCST-Ratern gute Interraterreliabilitäten erzielt wurden (Intraklassenkorrelationen von  $r_{icc}=.93$  und  $r_{icc}=.92$ ). Bzgl. der inneren Konsistenz wurden in Studien Kennwerte (Cronbachs Alpha) zwischen .39 und .72 bzw. ein Mittelwert von .58 und ein Median von .60 ermittelt (*Heaton, Chelune, Talley, Kay & Curtiss, 1993*). Der WCST gilt als sog. 'One-Shot-Test' (*Lezak, 1995*) mit erheblichen Übungseffekten bzgl. einer möglichen Wiederholung, so dass Retestreliabilitäten im Wesentlichen nicht ermittelt wurden. Über die in Kap. 5.3.1 berichteten Studienergebnisse zur Validität des WCST hinaus zeigen diverse Studien, dass dies Verfahren als valides Messinstrument der Exekutivfunktionen bei neurologisch geschädigten Patienten anzusehen ist (*Kongs et al., 2000*). Untersuchungen zur Konstruktvalidität erbrachten Zusammenhänge des WCST zu Konzeptformations- und Problemlöseaufgaben, faktorenanalytische Studien zeigten die besondere Bedeutung der perseverativen Antworten und Fehler bzw. des Scores 'Conceptual level responses' als Maß für die exekutiven Funktionen, von dem ein weiterer Faktor der nonperseverativen Fehler, fraglich auch der Faktor bzw. Score 'Failure to Maintain Set' abgegrenzt werden konnten (*siehe Review von Greve, Ingram & Bianchini (1998)*).

### 7.3.2 Der Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT) bzw. Stroop-Test

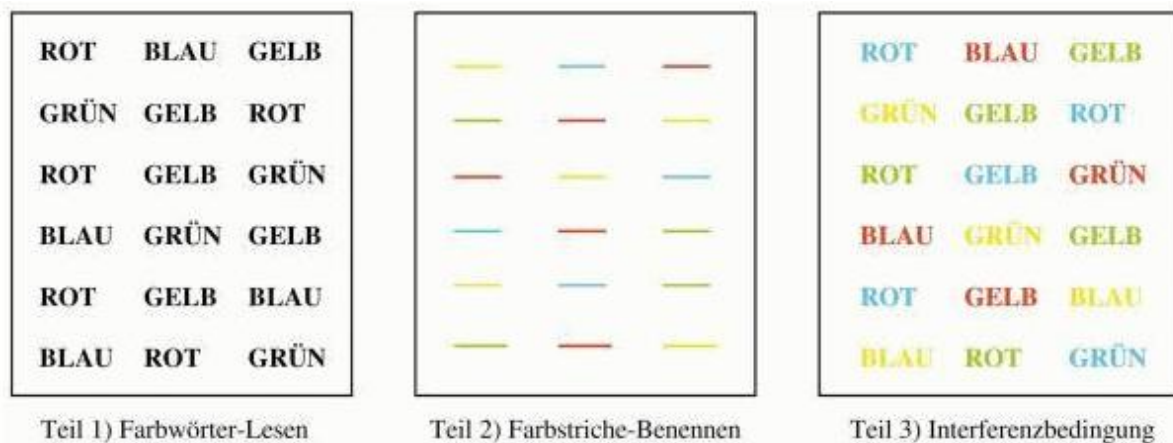
Der FWIT (*Bäumler, 1985*) - in dieser Studie ebenfalls zur Untersuchung exekutiver Funktionen eingesetzt - ist ein sensumotorischer Speed-Leistungstest, der Fähigkeiten der Informationsverarbeitung (Auswahl, Kodierung und Dekodierung) im optisch-verbalen Funktionsbereich erfasst. Im Einzelnen werden Lese- und Benennungsgeschwindigkeit und bei der 'Farbe-Wort-Inkongruenz'-Bedingung insbesondere der konzentrierte Widerstand gegenüber dominierenden Reaktionstendenzen bzw. die Interferenzneigung und damit die Fähigkeit zur Inhibition automatisierter Reaktionen als klassischer exekutiver Funktion (*siehe Kap. 5.3.1*) gemessen.

Der FWIT geht auf das sog. Stroop-Paradigma (*Stroop, 1935*) zurück, das in seinen Anfängen auf Arbeiten von *J.McK. Cattell* in den 80iger Jahren des vorletzten Jahrhunderts fußt. Der Stroop-Test ist einer der am häufigsten in klinischen Populationen verwendeten

neuropsychologischen Test, es existieren eine Reihe unterschiedlicher Versionen einschließlich einer Form zur Untersuchung emotionaler Interferenz.

Der verwendete Test orientiert sich an der Originalversion von Stroop und besteht aus den drei Subtests 'Farbwörter lesen', 'Farbstriche benennen' und 'Interferenzversuch' (Benennen der Druckfarbe von Farbwörtern bei Farbe-Wort-Inkongruenz) (siehe Abbildung 7.2).

Abbildung 7.2: Subtests des FWIT (aus Hilger & Kasper, 2002)



Zu Beginn des Tests wird dem Probanden zunächst eine Übungstafel vorgelegt, auf der alle benötigten Instruktionen sowie Beispiele für alle drei Subtests enthalten sind. Nachdem die Übungsaufgaben durchgeführt worden sind, wird vom Testleiter die Zeit pro Tafel für je einen Subtest gemessen. Bei der Interferenzbedingung werden zusätzlich die Fehler beim Benennen der Druckfarbe der Farbwörter erfasst und zwar auch, ob diese eigenständig korrigiert wurden oder nicht.

Jeder Subtest besteht aus 3 Tafeln, aus den Bearbeitungszeiten pro Aufgabentyp werden für die Auswertung die Mediane bestimmt, aus denen entsprechende t-Werte für den Vergleich mit den im Testheft angegebenen Normstichproben sowie weitere spezielle Kennwerte gewonnen werden können. Aus denselben Gründen, wie sie beim WCST angegeben wurden, werden in dieser Studie die **Rohwert**scores der beiden Fehlerarten sowie die Mediane der Lese-, Benennungs- und Interferenzbedingung verwendet. Für die Untersuchung der Gruppenunterschiede im FWIT in dieser Studie wurde zusätzlich ein sog. '**Interferenzscore**' des FWIT vorgeschlagen und verwendet, der als Differenz zwischen dem Median der 'Interferenzbedingung' (INT) (in Sec.) und dem Median von 'Farbwort-Lesen' (FWL) und 'Farbe benennen' (FSB) des FWIT gebildet wird. Dieser Score hebt auf den Unterschied zwischen der Benennungsgeschwindigkeit mit und ohne Interferenz, d.h. mit und ohne den Stroop-Effekt, ab, der für schizophrene Probanden spezifisch zu sein scheint (siehe Kap. 5.3.2). Durch einen so gebildeten Score könnten Effekte einer generellen kognitiven Verlangsamung, die sich in einer durchgehend erniedrigten Geschwindigkeit beim Lesen der Farbwörter und dem Benennen der Farbstriche zeigt, vom Effekt der Interferenz bzw. dem Stroop-Effekt getrennt werden.

Bzgl. der Testgütekriterien werden vom Testautor sehr hohe Werte für die Innere Konsistenz (0,97) sowie die Wiederholungszuverlässigkeit (0,93) angegeben. Faktorenanalytische Untersuchungen haben die genannten Leistungsfaktoren Lese- und Benennungsgeschwindigkeit, Farbe-Wort-Interferenzneigung sowie einen Generalfaktor im Sinne eines allgemeinen, sensumotorischen Aktionstempos bestätigt. Zu kognitiven bzw. Intelligenztests weist der FWIT zumeist signifikante Korrelationen auf, die sich im Bereich von 0,25 - 0,53 bewegen, die höchsten signifikanten Korrelationen zeigen sich bei Konzentrations- und Aufmerksamkeitstests.

### 7.3.3 N-Back-Task

Die N-Back-Task ist eines der am meisten im Rahmen von Studien zum Arbeitsgedächtnis eingesetzten experimentellen Paradigmen, insbesondere bei Verwendung funktionalbildgebender Verfahren (*Owen et al., 2005*) und im Rahmen der Untersuchung von Arbeitsgedächtnisfunktionen bei schizophrenen Patienten (*siehe Kap. 5.2.2*).

Die Grundidee von N-Back-Aufgaben liegt in der Anforderung an die Probanden, eine reaktionsrelevante Serie an Reizen zu überwachen und zu reagieren, wenn ein Stimulus präsentiert wird, der dergleiche ist, der n Durchgänge zuvor präsentiert wurde. In der 1-Back-Kondition soll der Proband auf einen Stimulus reagieren, der zuvor präsentiert wurde, in der 2-Back Bedingung auf den Stimulus der zwei Reize zuvor und in der 3-Back Kondition entsprechend drei Reize vor dem aktuellen Reiz. Das Paradigma erfordert es dementsprechend, die Handlung nicht allein aufgrund der gerade verfügbaren Informationen auszuwählen, sondern dabei die Repräsentationen zuvor präsentierter Reize zu verwenden. Durch die kontinuierliche Reizdarbietung und die gleichzeitig geforderte Reaktion auf n zuvor präsentierte Stimuli wird neben dem Aufrechterhalten der aktuellen Information auch die kontinuierliche Aktualisierung der Inhalte im Arbeitsgedächtnis erforderlich. Die Aufgaben beanspruchen also auch Prozesse der Manipulation - definiert als Operationen an den 'online' gehaltenen Informationen (*siehe Kap. 5.2.1*).

Neben Prozessen des Arbeitsgedächtnisses erfordern N-back-Aufgaben weitere kognitive Funktionen wie Enkodierung der Reize oder die Vorbereitung und Exekution von motorischen Reaktionen. In der Literatur herrscht im Wesentlichen Einigkeit darüber, dass im Vergleich zu anderen Arten von Arbeitsgedächtnisaufgaben diese zusätzlichen kognitiven Anforderungen weniger komplex sind und damit relativ 'reine' Arbeitsgedächtnisanforderungen gemessen werden.

Die in der Studie verwandte Version gehört zu der Form der 'Continuous-Matching-Tasks' der N-back-task, die in vielen Studien angewandt wurde (*Owen et al., 2005*) und der Version entspricht, die in der **Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP)** (*Zimmermann & Fimm, 2006*) zur Anwendung kommt. Konkret wurden auf einem Monitor Folgen von Zahlen von 1 - 9 präsentiert und eine 2-Back-Anforderung realisiert, d.h. per Tastendruck sollte

angezeigt werden, ob die aktuelle Ziffer der **vorletzten** Ziffer entspricht. Abbildung 7.3 veranschaulicht den Ablauf der Aufgabe mit den erforderlichen richtigen Antworten.

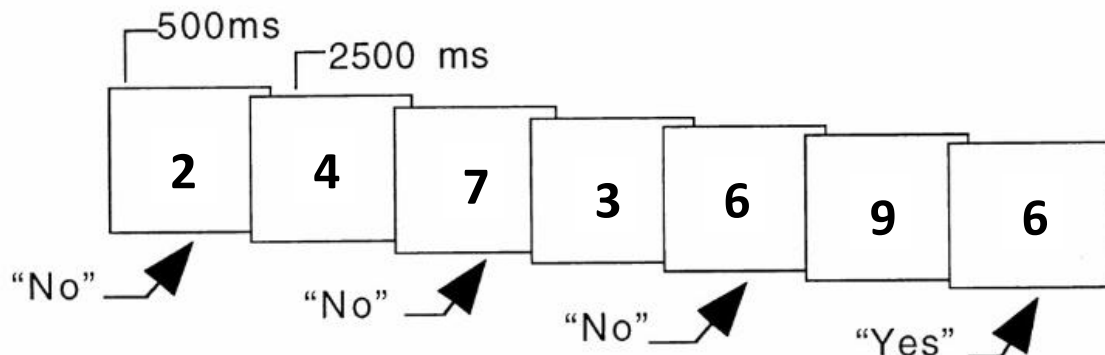


Abbildung 7.3: Ablauf der N-back-task (modifiziert nach Goschke, 2003)

Die Reaktionen der Versuchspersonen werden pro Item in einem Datenfile gespeichert und analog der 'Signal-detection'-Theorie (Green & Swets, 1966) als 'Hit', 'False Alarm', 'Miss' und 'Correct Rejection' eingestuft. Bei 'Hit' und 'False Alarm' werden pro Item zusätzlich die Reaktionszeiten in Millisekunden ausgegeben. Für die Auswertung der Ergebnisse in dieser Studie werden zwei als Gedächtnisscore I und Gedächtnisscore II bezeichnete Auswertungsmodi bzw. Maße für Gedächtnisleistung verwendet, die sich ebenfalls aus der 'Signal-detection'-Theorie ergeben, nämlich Gedächtnisscore I als Differenz zwischen der relativen Häufigkeit eines 'Hit' und der relativen Häufigkeit eines 'False Alarms' und Gedächtnisscore II als 'Fläche (unterhalb der 'ROC'-Kurve)'.

Bzgl. der Gütekriterien werden für die Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) Odd-Even- und Split-Half-Reliabilität von über .90 angegeben, Retestreliabilitäten mit .83. Objektivität ist durch die Registrierung direkt durch den PC gegeben.

#### 7.3.4 Der Aufmerksamkeits-Belastungstest d2

Der Aufmerksamkeits-Belastungstest d2 (Brickenkamp, 2002) gehört zu den im deutschen Sprachraum gebräuchlichsten Verfahren zur Überprüfung der Konzentrationsfähigkeit bzw. der dieser zugrundeliegenden kognitiven Domäne Aufmerksamkeit. Der Test stellt eine standardisierte Weiterentwicklung von Durchstreichtests dar und misst Tempo bzw. Quantität und Sorgfalt bzw. Güte oder Genauigkeit des Arbeitsverhaltens bei der Unterscheidung ähnlicher visueller Reize im Sinne einer Detail-Diskrimination.

Der Test besteht aus 14 Testzeilen mit jeweils 47 Zeichen, es existieren 16 verschiedene Zeichen, die sich aus der Kombination der Buchstaben 'd' und 'p' mit einem, zwei, drei oder vier Strichen zusammensetzen. Die Probanden erhalten die Anweisung, jedes 'd' mit zwei



Strichen durchzustreichen und zwar so schnell, aber auch so sorgfältig wie möglich. Pro Zeile erhält der Proband 20 Sekunden Zeit, auf einen entsprechenden Hinweis soll dieser ohne Verzögerung zur nächsten Zeile wechseln. Die Dauer des Tests beträgt insgesamt 4:40 Minuten. Das zahlenmäßige Verhältnis der durchzustreichenden zu den nicht durchzustreichenden Zeichen beträgt 1 : 1,2.

Zur Auswertung werden folgende Messwerte ermittelt:

- **Gesamtzahl der bearbeiteten Zeichen (GZ)** als Kriterium des Bearbeitungstempos bzw. der -menge, wobei kein Unterschied zwischen durchzustreichenden oder nicht durchzustreichenden Zeichen gemacht wird
- **Fehlerrohwert (F)** als Summe aller gemachten Fehler; setzt sich zusammen aus Fehlern im Sinne zu Unrecht nicht durchgestrichener Zeichen (F1) und zu Unrecht durchgestrichener Zeichen (F2)
- **Fehlerprozentwert (F%)**, der den Fehleranteil innerhalb des bearbeiteten Testteils wiedergibt und ein Maß der Leistungsgüte darstellt
- **Gesamtleistung als Gesamtzahl der bearbeiteten Zeichen minus Fehler (GZ - F)** als fehlerkorrigierte Leistungsmenge
- **Konzentrationsleistungswert (KL)** wird gebildet, indem von der addierten Gesamttrefferzahl die Verwechslungsfehler subtrahiert werden, dieses Maß kann ebenfalls als Gesamtleistungsscore betrachtet werden
- **Schwankungsbreite (SB)** definiert als Differenz der Zeile mit den meisten und der mit den wenigsten bearbeiteten Zeichen als Maß für die Konstanz des Bearbeitungstempos
- **Fehlerverteilung**, d.h. der Unterschied der Fehleranzahl zwischen der ersten und zweiten Testhälfte als Maß der Konstanz der Sorgfaltsleistung

Durchführungs-, Auswertungs- und Interpretationsobjektivität werden durch standardisierte Instruktionen, schablonisierte Auswertung und Normentabellen gesichert. Die Validität des d2 belegen eine Vielzahl von Untersuchungen (*Brickenkamp, 2002*), die Reliabilität kann angesichts von Werten von .87 - .94 für die 'split-half'- und .70 - .92 für die Retestreliabilität als hoch angesehen werden.

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden die Roh- und nicht die normierten Werte der Vpn für den Vergleich der klinischen Gruppen herangezogen.

### 7.3.5 Der Mehrfachwahl-Wortschatztest (MWT-B)

Beim MWT-B (*Lehrl, 2005*) handelt es sich um ein im klinischen Alltag etabliertes und bewährtes Instrument zur Messung der prämorbid Intelligenz. Das Verfahren aktiviert eingelernte Fertigkeiten und erworbenes Wissen und prüft somit im Wesentlichen Teile der

kristallisierten Intelligenzform. Der besondere Vorteil des Instruments liegt in der schnellen und unkomplizierten Durchführung.

Der MWT-B besteht aus 37 Wortzeilen mit je fünf Wörtern, wobei in jeder Zeile ein umgangs-, bildungs- oder wissenschaftssprachlich bekanntes Wort neben vier sinnlosen bzw. im sprachlichen Sinne falschen Wörtern gegenüber steht (*siehe Abbildung 7.4*). Dem zu testenden Probanden wird die Aufgabe gestellt, das 'richtige' Wort in jeder Zeile herauszufinden und durchzustreichen, wobei der Schwierigkeitsgrad von oben nach unten zunimmt.

Abbildung 7.4: Beispielitems aus dem MWT-B (Lehrl, 2005)

Kulinse	Kulerane	<u>Kulisse</u>	Klubihle	Kubistane
schalieren	waschieren	wakieren	schackieren	<u>kaschieren</u>
Spirine	Saprin	Parsin	<u>Purin</u>	Asprint

Zur Auswertung wird die Anzahl der richtigen Antworten aufaddiert, der IQ-Wert kann mittels dieser Summe und der zur Verfügung stehenden Normentabelle bestimmt werden.

Der durchschnittliche Korrelationskoeffizient zwischen dem MWT-B und anderen globalen Intelligenztests ist relativ hoch (.71), zwischen dem MWT-B und dem Gesamt-IQ des Hamburg-Wechsler-Intelligenztests für Erwachsene (HAWIE) liegt dieser bei .81. Die Reliabilität des Verfahrens ist ebenfalls hoch, die Korrelation zwischen MWT-A und MWT-B liegt bei .84, die Retest-Reliabilität nach 14 Monaten bei .87.

### 7.3.6 Beck Depressions-Inventar (BDI)

Zur Überprüfung der möglichen Störvariable 'Depressivität' wurde als Selbstbeurteilungsinstrument das klinisch und in vielen Studien bewährte Beck Depressions-Inventar (BDI) (Beck *et al.*, 1995) eingesetzt.

Das BDI ist ein aus 21 Items bestehender Fragebogen zur Erhebung des aktuellen Ausmaßes an depressiven Symptomen. Jedes Item bzw. Symptom hat vier Ausprägungsgrade, die in ihrer Schwere ansteigend angeordnet sind und denen ansteigend eine Zahl von 0 - 3 zugeordnet wird. Eine Addition dieser Zahlenwerte und der Vergleich dieser Summe mit den entsprechenden Normentabellen ergibt die gewünschte Information über das Ausmaß der

aktuellen depressiven Symptomatik. Die Instruktion des BDI erlaubt das Ankreuzen mehrerer Intensitätsstufen eines Items, um die bei Depressiven häufig anzutreffenden Entscheidungsschwierigkeiten abzumildern, für die Auswertung werden nur die stärksten Ausprägungen berücksichtigt. Die Bearbeitungszeit beträgt lediglich 10 Minuten.

Die Gütekriterien wie Objektivität, Validität und Reliabilität sind durch zahlreiche Studien belegt. Die innere Konsistenz (Cronbachs Alpha) erreicht .88, der Spearman-Brown-Koeffizient beträgt .84 (*Hautzinger, Bailer, Worall & Keller, 1995*). Für die vorliegende Untersuchung wurden die ermittelten Rohwerte verwendet, die im Handbuch enthaltenen 'cut-off'-Werte für die klinische Bedeutsamkeit einer bestimmten Punktzahl wurden nicht berücksichtigt.

### 7.3.7 Hamilton-Depressions-Skala (HAMD)

Als Fremdbeurteilungsverfahren zur Überprüfung der Depressivität wurde in der Studie die Hamilton-Depressions-Skala (HAMD) (*Hamilton, 1996*) eingesetzt. Hierbei handelt es sich um ein standardisiertes Interviewverfahren zur Erfassung der aktuellen depressiven Symptomatik der Versuchspersonen.

Wie das BDI besteht die HAMD aus 21 Items, die sich u.a. auf die depressiven Kernsymptome einschl. Suizidalität, somatische Symptome, Angstphänomene, Tagesschwankungen, Depersonalisation, Derealisation, paranoide Symptome und Zwangssymptome beziehen. Die Beurteilung der einzelnen Bereiche erfolgt 3- bzw. 5-stufig, wobei für die einzelnen Antwortstufen Kurzbeschreibungen vorgegeben sind. Als zeitlicher Bezugsrahmen gelten die letzten Tage oder eine Woche vor dem Interview.

Die Gütekriterien des Verfahrens müssen als relativ schwankend eingeschätzt werden, Maße für die innere Konstistenz schwanken zwischen .73 und .91, die Interraterüberstimmung zwischen .52 und .98. Es liegen Vergleichswerte für verschiedene Depressionsformen (u.a. neurotische Depressionen, endogene Depressionen, bipolare Störungen (depressive Phase)) vor. Für die vorliegende Studie wurden für die angestellten Vergleiche die Rohwerte verwendet.

### 7.3.8 State-Trait-Angstinventar (STAI)

Das besonders in den USA in Forschung und klinischer Praxis eingesetzte State-Trait-Angstinventar (*Laux et al., 1981*) basiert als zweiteiliger Selbstbeurteilungsfragebogen auf der Unterscheidung von Angst als Zustand und Angst als Eigenschaft. State-Angst bezeichnet dabei einen vorübergehenden emotionalen Zustand, der in seiner Intensität über Zeit und Situation variiert, während Trait-Angst als relativ überdauerndes Persönlichkeitsmerkmal

angesehen werden kann, das sich auf individuelle Unterschiede in der Neigung zu Angstreaktionen bezieht.

Die State-Angstskala des STAI besteht aus 20 Feststellungen, mit denen der Proband beschreiben soll, wie er sich jetzt, d.h. in diesem Moment fühlt. 10 Feststellungen sind in Richtung Angst formuliert ("Ich bin aufgeregt", "Ich bin beunruhigt"), 10 andere in Richtung Angstfreiheit ("Ich bin entspannt", "Ich fühle mich ausgeruht"). Die Beantwortung erfolgt auf einer vierstufigen Skala mit Intensitätsangaben.

Die Trait-Angstskala enthält ebenfalls 20 Feststellungen, mit denen der Proband beschreiben soll, wie er sich im Allgemeinen fühlt. 13 Feststellungen sind in Richtung Angst formuliert ("Ich glaube, dass mir meine Schwierigkeiten über den Kopf wachsen"), 7 andere in Richtung Angstfreiheit ("Ich fühle mich geborgen"), die Beantwortung erfolgt ebenfalls auf einer vierstufigen Skala.

Die Auswertung erfolgt durch Addition der Punktwerte der Einzelitems, wobei bei den Items, die in Richtung Angstfreiheit formuliert sind, vor der Berechnung eine Inversion vorgenommen werden muss. Der durch diese Berechnung gebildete Summenwert soll das Ausmaß der Angst repräsentieren. Normwerte (T- und Stanine-Werte, Prozentränge) existieren getrennt nach Geschlecht für verschiedene Altersbereiche. Für die durchgeführte Studie wurden die Rohwerte bzw. die entsprechenden Summen (Trait- und State-Angst) verwendet.

Die Durchführungs- und Auswertungsobjektivität ist aufgrund der Standardisierung gegeben. Die innere Konsistenz beider Skalen (Cronbachs Alpha) wird mit .90 angegeben, die Retest reliabilitäten liegen bei der Trait-Angstskala bei .77 - .90, bei der State-Angstskala erwartungsgemäß zwischen .22 und .53. Die Korrelationen der Trait-Angstskala mit der 'Skala zur Messung Manifesten Angst' (MAS, Lück & Timaeus, 1969) liegen in verschiedenen Studien zwischen .73 und .90.

### 7.3.9 Hamilton-Angst-Skala (HAMA)

Als Fremdbeurteilungsverfahren zur Überprüfung der möglichen Störvariable Ängstlichkeit wurde die Hamilton-Angst-Skala (HAMA) (Hamilton, 1996) eingesetzt. Auf der Grundlage eines Interviews werden 14 Symptome, die in Zusammenhang mit Angstzuständen stehen, anhand einer fünfstufigen Skala beurteilt. Bei den Angstsymptomen handelt es sich u.a. um ängstliche Stimmung, Spannung und Furcht, hinzu kommen Schlafstörungen und diverse andere körperliche Beschwerden und Depressivität. Den Symptomen ist jeweils eine kurze Erläuterung beigelegt.

Die somatische und die psychische Angstsymptomatik werden jeweils als eigener Faktor erfasst, der Gesamtwert wird als Gradmesser der Angst des Probanden angesehen.

*Hamilton (1996)* gibt eine Interraterreliabilität von .89 an, die Konsistenz wird von *Beneke (1987)* mit .83 (Spearman-Brown) angegeben. Zur Validität wird auf Studien mit ermittelten zumeist ausreichend hohen Korrelationen zu globalen Angstratings wie auch zum Neurotizismus-Score des 'Eysenck Personality Inventory' (EPI) (*Bianchi & Fergusson, 1977*) hingewiesen.

### 7.3.10 Der 'Cannabis Use Disorders Identification Test' (CUDIT)

Beim 'Cannabis Use Disorders Identification Test' (CUDIT) (*Adamson & Sellman, 2003*) handelt es sich um ein prototypisch entwickeltes Selbstbeurteilungsverfahren bzgl. Cannabis bedingter Störungen bzw. einer entsprechenden Abhängigkeit. Orientiert hat sich die Entwicklung des CUDIT am 'Alcohol Use Disorders Identification Test' (AUDIT) (*Babor, Higgins-Biddle, Saunders & Monteiro, 2001*)

Analog zum AUDIT steht bei den ersten drei Fragen des CUDIT der quantitative Aspekt des Cannabiskonsums im Vordergrund, gefolgt von Fragen nach Kontrollverlust bzw. -einschränkung, Schuldgefühlen und Nichterfüllung von Erwartungen anderer wegen des Cannabiskonsums und schließlich u.a. der Aufforderung von anderen einschl. Ärzten, den Cannabiskonsum zu reduzieren (*siehe Anhang Nr. 2*). Im CUDIT sind wie im AUDIT also analoge Frage zu den 'CAGE'-Items (*Mayfield, McLeod & Hall, 1974*) enthalten.

In der von *Adamson & Sellman (2003)* durchgeführten Studie erwies sich der CUDIT als überlegen im Vergleich zum alleinigen Registrieren der Frequenz des Konsums hinsichtlich der Vorhersage zukünftigen Cannabiskonsums und somit als brauchbar als Screening-Instrument.

In der vorliegenden Studie wurde auf den CUDIT zurückgegriffen, da es - zumindest im deutschsprachigen Raum - keine auch nur annähernd brauchbaren Instrumente zur Quantifizierung des Cannabiskonsums jenseits einer in der Exploration erhobenen täglichen oder wöchentlichen Cannabisdosis zur Verfügung stehen. Insbesondere konnte auf kein Instrument zurückgegriffen werden, dass ausschließlich **Cannabiskonsum** erfragt. Ins Deutsche übersetzt wurde der CUDIT u.a. von der Schweizerischen Fachstelle für Alkohol- und andere Drogenprobleme (SFA).

Ebenfalls analog zum AUDIT ist beim CUDIT ein 'Cut-Off'-Wert von 8 Punkten vorgesehen, Werte darüber weisen auf einen problematischen Cannabiskonsum hin. In der vorliegenden Untersuchung wurden die Rohwerte der einzelnen Items und nicht ein Gesamtwert verwendet.

### **7.3.11 'Subjective Well-being under Neuroleptic treatment' - Kurzform (SWN-K)**

Wie in Kap. 7.1 angesprochen, wurden in der vorliegenden Studie mögliche Neuroleptika-Nebenwirkungen bzw. das subjektive Erleben einer antipsychotischen Behandlung als potentielle Störvariablen erfasst. Aufgrund entsprechender Literaturangaben (*siehe Kap. 4.2*) wurde mit Hilfe des SWN-K zusätzlich in einer Einzelanalyse nach Hinweisen für eine mögliche unterschiedliche Wirkung von Neuroleptika bei Patienten mit Cannabis assoziierten und schizophrenen Psychosen gesucht.

Entstanden ist die Skala 'Subjective Well-being under Neuroleptic treatment' - Kurzform (SWN-K) (*Naber et al., 2001*) zunächst in der Langform (SWN) unter dem Eindruck der Entwicklung der atypischen Neuroleptika mit im Vergleich zu den typischen Neuroleptika deutlich verringerten extrapyramidal-motorischen wie auch emotional-affektiven Nebenwirkungen. Dies führte zu veränderten Erfolgskriterien der antipsychotischen medikamentösen Behandlung einschließlich des subjektiven Wohlbefindens und/oder der Lebensqualität. Mit dem SWN wurde hierbei erstmals die Perspektive des behandelten Patienten systematisch mit berücksichtigt.

In der Lang- bzw. Originalversion (*Naber, 1995*) waren 38 Items als 'Likert'-Skala konstruiert enthalten, in der verwendeten Kurzform sind es 20 Items mit einem Gesamtwert und 5 Subscores:

- Selbstkontrolle
- physisches Wohlbefinden
- mentale Funktion
- emotionale Regulation
- soziale Integration

Im Anhang Nr.3 ist eine Kopie des Fragebogens enthalten.

Es existieren Studien zur inneren Konsistenz, Cronbachs Alpha wird mit .92 für den Gesamtscore und .63 - .82 für die Subscores angegeben, die Konstruktvalidität wird als gut bezeichnet. Die SWN-K zeigte moderate Korrelationen mit den Scores für Positiv- und Negativsymptomatik der PANSS sowie Veränderungen in der Psychopathologie (zwischen -.20 und -.37), was das Instrument nach Ansicht der Autoren als relativ unabhängiges Outcome-Kriterium für Neuroleptika-Behandlung erscheinen lässt.

### **7.3.12 Die 'Positive and Negative Syndrome Scale' (PANSS)**

Die 'Positive and Negative Syndrome Scale' (PANSS) (*Kay et al., 1987*) - in dieser Studie als eines der Messinstrumente für die abhängige Variable Psychopathologie verwendet - besteht

aus einem 30-40 minütigen, formalisierten psychiatrischen Interview, in dem (in der verwendeten Version) 30 Symptome anhand einer Skala von 0 - 6 reichend von 'nicht vorhanden' bis 'extrem ausgeprägt' bewertet werden. Die Symptome sind 3 Skalen zugeordnet:

- **Positivskala** mit den Symptomen Wahnvorstellungen, formale Denkstörungen, Halluzinationen, Erregung, Größenwahn, Feindseligkeit und Misstrauen/Verfolgungswahn
- **Negativskala** mit Affektverarmung, emotionaler Isolation, mangelnder Beziehungsfähigkeit, passiv-apatheische soziale Isolation, erschwertes abstraktes Denkvermögen, mangelnde Spontanität und Gesprächsfähigkeit sowie stereotypes Denken
- **psychopathologische Globalskala** mit Angst, Schuldgefühlen, Gespanntheit, Maniertheit und Posieren, Depression, verlangsamter Motorik, Unkooperativität, ungewöhnlichen Denkinhalten, Desorientiertheit, Aufmerksamkeitsschwäche, mangelnder Urteils- und Einsichtsfähigkeit, Störung der Willensbildung, mangelnder Impulskontrolle, Selbstbezogenheit, aktiver sozialer Vermeidung und leiblichen Befindlichkeitsstörungen

Die PANSS-Beurteilung basiert auf der Befindlichkeit des Patienten in den letzten 7 Tagen, wobei auch Informationen des Krankenhauspersonals oder von Angehörigen in den Urteilprozess einfließen, insbesondere bzgl. verhaltensbezogener Items wie sozialem Rückzug oder auch Affektlabilität oder verlangsamte Motorik. Während des Interviews sind direkte Beobachtungen der affektiven, kognitiven und psychomotorischen Funktionen sowie der Aufnahme- und Interaktionsfähigkeiten des Probanden möglich.

Die Autoren empfehlen einen vierphasigen Ablauf des Interviews mit einem Gesprächsbeginn u.a. über die Umstände der stationären Behandlung, die Lebensverhältnisse des Patienten, u.a. um eine positive Beziehung zu diesem aufzubauen. In der zweiten Phase soll gezielt der Schweregrad der Symptomatik besonders der Positivsymptomatik erfragt werden, während der dritte Abschnitt spezifische Fragen über Stimmungslage, Orientierung und abstraktes Denkvermögen enthält. In der vierten Phase soll noch einmal auf die Themenbereiche eingegangen werden, bei denen sich der Patient besonders defensiv oder ambivalent verhalten bzw. geäußert hat.

Das Manual bietet ausführliche Definitionen für Symptome und genaue Kriterien für deren Bewertung, aufgrund der sehr ausführlichen Standardisierung kann die Durchführungsobjektivität als gegeben angesehen werden. Die Ratings können über die Items hinweg pro Skala (Positiv-, Negativ- und Globalskala, s.o.) zu jeweiligen Skalenscores sowie einem Gesamtscore addiert werden, deren Werte von 0 - 42 bzw. 0 - 96 variieren können. Die innere Konsistenz (Cronbach's  $\alpha$ ) wird für die Positiv- und Negativskala mit .73 und .83 angegeben, für die psychopathologische Globalskala mit .79. Die interne Reliabilität nach der 'split-half'-Methode betrug für die Globalskala .80, die Retestreliabilitäten liegen für die Teilskalen zwischen .60 und .80.

Bzgl. der dimensionalen Struktur führten faktorenanalytische Studien zumeist zu einer 5-Faktoren-Lösung mit den Faktoren

- **Positivsyndrom**
- **Negativsyndrom**
- **kognitiv/desorganisiertes Syndrom** bestehend aus formalen Denkstörungen, Aufmerksamkeitsschwäche, stereotypem Denken, vermindertem abstrakten Denkvermögen, verminderter Urteils- und Einsichtsfähigkeit, Gespanntheit und Manirismen (*Bell, Lysaker, Milstein & Beam-Goulet, 1994*)
- **Erregung**
- **Depressivität** (*Wolthaus, Dingemans, Schene, Linszen, Kneegtering et al., 2000*)

Die PANSS kann als umfangreich extern validiert gelten (*Kay et al., 1987*) und gehört seit ihrer Entwicklung weltweit zu den maßgebenden Skalen zur Erfassung von Psychopathologie in der Schizophrenieforschung. Die Korrelationen der Positivskala mit der 'Scale for the Assessment of Negative Symptoms' (SANS) bzw. der Negativskala mit der 'Scale for the Assessment of Positive Symptoms' (SAPS) (*siehe Kap. 7.3.13*) betragen jeweils .77, mit der allgemeinen Psychopathologieskala 'Clinical Global Impression Scale'(CGI) .52.

### 7.3.13 Die Skalen 'Scale for the Assessment of Negative Symptoms' (SANS) und 'Scale for the Assessment of Positive Symptoms' (SAPS)

Diese beiden aus der Forschungsgruppe um *Andreasen (1983, 1984)* stammenden Fremdbeurteilungsverfahren mit kombinierten Selbstbeurteilungsanteilen wurden speziell für schizophrene Störungen entwickelt, um für die von der Autorin propagierten Zweiteilung der schizophrenen Symptomatik in Positiv- und Negativsymptomatik reliable Messinstrumente zur Verfügung zu stellen (*siehe Kap. 2.1*).

Bei der SANS handelt es sich um einen Beurteilungsbogen mit 24 Items zur Erfassung schizophrener Minussymptomatik in den 5 Dimensionen

- **Affektverflachung und Affektstarrheit** als Verarmung der emotionalen Ausdrucksfähigkeit, der Reaktionsfähigkeit und des Fühlens
- **Alogie** als Armut der Sprache, Verarmung des Gesprächsinhaltes und/oder erhöhter Antwortlatenz
- **Abulie und Apathie** als chronischer Mangel an Energie, Antrieb und Interesse
- **Anhedonie und Ungeselligkeit/sozialer Rückzug**
- **Aufmerksamkeitsdefizite**

Die Anzahl der Items pro Dimension reicht von 3 - 6; zusätzlich zu diesen Subskalen wird ein Gesamtscore gebildet. Die Ratings ergeben sich aus der Verhaltensbeobachtung und der Selbsteinschätzung während eines klinischen Interviews. Jedes Item ist mit einer Skala von 0 - 5 versehen, inhaltlich wird bei jedem Item eine spezifisch für das abgefragte Symptom der



jeweilige Ausprägungsgrad unterschiedlich formuliert. Jede Dimension und jeder Symptombereich ist ausführlich beschrieben, ebenso das genaue Vorgehen während des Interviews. In deutscher Sprache existiert die München-Version des SANS (*Dieterle, Albus, Eben, Ackenheil & Rockstroh, 1986*).

Bei der SAPS handelt es sich um ein analoges Verfahren zur Erfassung der Plussymptomatik bei schizophrenen Probanden mit 35 Items, aufgeteilt auf die 5 Skalen

- **Halluzinationen**
- **Wahnphänomene**
- **bizarres Verhalten** (z.B. im Bereich Kleidung, soziales und sexuelles Verhalten, Aggression etc.)
- **positive formale Denkstörung** (z.B. Inkohärenz, unlogisches Denken, Umständlichkeit)
- **unangemessener Affekt**

Die Anzahl der Items pro Dimension reicht von 1 - 13, es können verschiedene Teil- und Gesamtscores errechnet werden. Auch für die SAPS gilt das o.g. zur Durchführungsobjektivität.

Beide Verfahren sind in der Schizophrenieforschung vielfältig verwendet worden und entsprechend als Objektivierung von psychopathologischen Phänomenen etabliert. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden beide Skalen zur Erfassung der Psychopathologie als abhängige Variablen eingesetzt.

### 7.3.14 Das AMDP-System

Das AMDP-System (Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie) (*Fähndrich & Stieglitz, 2000*) ist ein syndromales Diagnosesystem und wurde ursprünglich von einer Arbeitsgruppe im deutschen Sprachraum entwickelt, um die traditionellen deskriptiven Merkmalsdefinitionen der Psychopathologie international zu vereinheitlichen.

Das AMDP-System ermöglicht die Erfassung psychiatrischer Erkrankungen anhand von Selbst- und Fremdbeurteilungsskalen. Bei der Erfassung subjektiver Beschwerden (z.B. Ängstlichkeit, Reizbarkeit) werden eher Selbstbeurteilungs-, bei Kernsymptomen der Störungen eher Fremdbeurteilungsskalen verwendet. Insgesamt gehört das System zur Kategorie der Fremdbeurteilungsverfahren, da die Kodierung letztendlich nur durch den Beurteiler vorgenommen wird.

Das Manual umfasst insgesamt 5 sog. Belegbögen (1. Soziobiographische Daten, 2. Life events, 3. Bisherige Krankheitsvorgeschichte, 4. Psychischer Befund, 5. Somatischer Befund), wobei in dieser Studie lediglich Belegbogen Nr. 4 verwendet wurde.

Dieser, d.h. der psychische Befund, enthält 100 Items in 12 Merkmalsbereichen:

1. Bewusstseinsstörungen
2. Orientierungsstörungen
3. Aufmerksamkeits- und Gedächtnisstörungen
4. Formale Denkstörungen
5. Befürchtungen und Zwänge
6. Wahn
7. Sinnestäuschungen
8. Ich-Störungen
9. Störungen der Affektivität
10. Antriebs- und psychomotorische Störungen
11. Circidiane Besonderheiten
12. Andere Störungen

Im Manual sind die einzelnen Störungen in den Merkmalsbereichen ausführlich beschrieben. Die Beurteilung der Symptome beruht auf Selbstbeurteilung, Fremdbeurteilung oder einer Mischung aus beiden Elementen. Daher enthält jedes Merkmal eine entsprechende zusätzliche Klassifizierung als Kürzel in Klammern:

- (S) → die Selbstbeurteilung ist allein heranzuziehen
- (F) → die Fremdbeurteilung ist allein heranzuziehen
- (SF) → Selbst- und Fremdbeurteilung sind gleichwertig
- (sF) → die Selbstbeurteilung ist weniger bedeutsam als die Fremdbeurteilung
- (Sf) → die Selbstbeurteilung ist bedeutsamer als die Fremdbeurteilung

Für jedes Merkmal erfolgt eine Quantifizierung einschl. einer Einordnung bei unzureichender Beurteilbarkeit und Entscheidungssicherheit in 4 bzw. 5 Graduierungen:

- (1) nicht vorhanden
- (2) leicht
- (3) mittel
- (4) schwer
- (5) keine Aussage

Das AMDP-System gilt nicht zuletzt aufgrund zahlreicher empirischer Analysen insbesondere zur Interrater-Reliabilität (*Stieglitz, Fähndrich & Renfordt, 1988; Fähndrich & Stieglitz, 2000*) als reliables und valides System zur Objektivierung psychopathologischer Symptome.

## 7.4 Durchführung

Die Untersuchung der rekrutierten Probanden im Rahmen des Forschungsprojektes 'Cannabis und Psychose' erfolgte in insgesamt 3 Sitzungen. Tabelle 7.18 gibt einen Überblick über die Aufteilung der durchgeführten **neuropsychologischen** Verfahren in den **Sitzungen 1 und 2**.

Tabelle 7.18: Aufteilung der neuropsychologischen Testungen der Probanden (\*= im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht verwendet)

Sitzung	Test	durchschnittliche Testdauer (min)	Computer-gestützt ja/nein
<b>1</b>	N-Back-Task	7 - 8	ja
	'Carrot or Stick'*	25 - 45	ja
	Iowa Gambling Test*	20 - 25	ja
<b>2</b>	d2	6 - 7	nein
	MWT-B	7 - 10	nein
	FWIT	15 - 20	nein
	WCST	15 - 20	nein
	MEM*	25 - 30	ja

Die Untersuchungssitzungen fanden in der Regel in einem zeitlichen Abstand von 1 - 2 Tagen statt, die Durchführung erfolgte in einem hierfür vorgesehenen Büro bzw. einem Untersuchungsraum des Psychiatrischen Krankenhauses Rickling.

Bei den im Rahmen der vorliegenden Untersuchung nicht verwendeten neuropsychologischen Verfahren handelt es sich um

Zwischen den einzelnen Terminen bearbeiteten die Probanden selbständig die verwendeten Fragebögen (BDI, STAI, SWN-K, CUDIT). Der Fragebogen SWN-K wurde dabei nur den

Patienten ausgehändigt, die aktuell mit Neuroleptika behandelt wurden, der CUDIT nur solchen Probanden, die einen Cannabiskonsum überhaupt angegeben hatten.

Die **3. Sitzung** der Untersuchung diente der Exploration der **psychopathologischen Symptomatik** bzw. zur Bearbeitung der entsprechenden Fremdbeurteilungsverfahren (**AMDP, PANSS, SANS, SAPS, HAMD, HAMA**). In die Beurteilung flossen die Erhebungen der aktuell behandelnden Psychologischen Psychotherapeuten und Fachärzte ebenso wie die Dokumentation des Pflegepersonals - je nachdem wie dies in den Verfahrensmanualen vorgesehen ist - ein.

Der Verlauf jeder Sitzung wurde auf einem Protokollbogen festgehalten einschließlich eventueller Besonderheiten wie starker Ermüdungs- und Erregungserscheinungen, die sich nachteilig auf die Testleistung auswirken könnten. In Einzelfällen ist es zu einer Unterbrechung der Testsitzung und dem Nachholen an einem weiteren Termin gekommen. Auch wurde einige Male eine (nicht geplante) Pause zwischen zwei Verfahren eingelegt, die von einigen nikotinabhängigen Probanden zum Rauchen genutzt wurde.

Die Ergebnisse der Testverfahren in computerisierter Form wurden intensiv auf mögliche Fehler hinsichtlich des Ablaufs der Verfahren durch Herrn Dr. Wiesner (Psychologisches Institut der Universität Kiel) überprüft und entsprechend unvollständige bzw. solche Datensätze eliminiert, die auf eine Unterbrechung der Testsitzung während des Verfahrens oder fehlerhafte Anweisung schließen ließen. Auch die 'paper-pencil'-Verfahren wurden einer zusätzlichen numerischen und Überprüfung auf Plausibilität hin unterzogen, was insbesondere für die Protokollbögen des WCST und die entsprechenden Subscores gilt.

## 8 Ergebnisse

### 8.1 Neuropsychologische Defizite der Patienten

#### 8.1.1 Auswertungsstrategie

Eine zentrale Frage dieser Arbeit ist, ob sich die klinischen Probandengruppen 'Cannabis', 'Schizophrenie' und 'Komorbidität' in den Leistungen in den eingesetzten neuropsychologischen Untersuchungsverfahren wesentlich unterscheiden. Um dies zu überprüfen, wurde eine mehrstufige Auswertungsstrategie gewählt.

Im ersten Schritt wurde mittels Varianzanalyse getestet, ob überhaupt Unterschiede zwischen den Gruppen 'Cannabis', 'Schizophrenie' und 'Komorbidität' bestehen. Erwartet worden war, dass sich Gruppenunterschiede in allen 4 der für kognitive Defizite von Schizophrenen relativ spezifischen Verfahren zeigen. Wenn sich in einem Test signifikante Unterschiede zwischen diesen Gruppen zeigten, wurde mittels Kontrast-t-Tests überprüft, ob die erwartete Rangfolge im Leistungsniveau der Gruppen gegeben war. Erwartet wurde jeweils, dass die Patientengruppe der Cannabisabhängigen bessere Leistungen zeigen als die Gruppe der Schizophrenen und dass die Leistungen der komorbiden Probanden zwischen beiden Gruppen liegen, sich aber von beiden unterscheiden, d.h. es sollte sich eine Rangfolge der Leistungen der Gruppen in folgendem Sinne ergeben:

**Cannabisabhängigkeit      >      Komorbidität      >      Schizophrenie**

Wie u.a. in Kap. 6 ausgeführt, ist dies deshalb zu erwarten, weil die Gruppe der komorbiden Probanden mutmaßlich heterogen ist und sich aus stärker kognitiv beeinträchtigten Schizophrenen mit Cannabiskonsum und kognitiv weniger beeinträchtigten Cannabisabhängigen mit anderweitigen psychotischen Syndromen zusammensetzt.

Bei den Tests, bei denen sich die Leistungen der Patientengruppen nicht signifikant voneinander unterscheiden, könnte es sein, dass beide Gruppen gleichermaßen beeinträchtigt sind oder der Leistungsunterschied zur jeweiligen Kontrollgruppe unterschiedlich groß ist. Dies wurde mit Varianzanalysen und Kontrast-t-Tests überprüft, bei denen die Gruppen 'Cannabis' und 'Schizophrenie' mit ihren jeweiligen Kontrollgruppen verglichen wurden.

Dem Vergleich der Gruppe der Cannabisabhängigen mit ihrer Kontrollgruppe durch die erwähnten Kontrast-t-Tests sind zudem Hinweise für die in Kap. 6 erwähnte Nebenfragestellung zu entnehmen, ob sich in der Studie bei den zumeist ausgeprägt cannabisabhängigen Patienten Beeinträchtigungen in zentralen kognitiven Leistungsparametern nachweisen lassen.

Abschließend wurde mit Hilfe von Diskriminanzanalysen geprüft, ob sich die Gruppen der Cannabisabhängigen und Schizophrenen mittels der Ergebnisse in den relevanten Leistungsparametern signifikant voneinander trennen lassen und wie eine Zuordnung bzw. Klassifikation der Probanden der Gruppe 'Komorbidität' zu den Gruppen 'Cannabisabhängigkeit' und 'Schizophrenie' aufgrund der erhaltenen Diskriminanzfunktion erfolgt.

### 8.1.2 Defizite der klinischen Probandengruppen im Vergleich

Wie im Theorieteil berichtet, zeigen schizophrene Patienten verschiedene Formen von Aufmerksamkeitsdefiziten, bei nicht intoxikierten bzw. abstinenten Cannabiskonsumenten bzw. -abhängigen ist unklar, in welchem Ausmaß sich entsprechende Leistungseinbußen zeigen. Hier wurde insbesondere die selektive **Aufmerksamkeit/Konzentration** mit Hilfe des **Aufmerksamkeitsbelastungstests d2** überprüft und erwartet, dass die schizophrenen Probanden deutlich stärkere Beeinträchtigungen aufweisen als die Cannabisabhängigen und dass die Gruppe der komorbiden Probanden wg. der erwähnten Inhomogenität von der Leistung her zwischen beiden Gruppen liegt.

Tatsächlich zeigte sich, dass sich die schizophrenen Probanden schlechter konzentrieren können als die cannabisabhängigen und die komorbiden Probanden und Letztere wiederum schlechter als die Cannabisabhängigen. Die gefundene Rangfolge der Gruppen zeigte sich also wie erwartet und erwies sich als statistisch bedeutsam, wie die entsprechenden mit Hilfe von Kontrast-t-Tests durchgeführten Vergleiche der drei klinischen Stichproben bzgl. des Scores '**Konzentrationsleistung**' (KL) des **d2** zeigen, die in Tabelle 7.20 enthalten sind. Tabelle 7.18 können die Ergebnisse der durchgeführten Varianzanalysen für die beiden zentralen Auswertungsscores des d2 (KL und 'Gesamtzahl der bearbeiteten Zeichen minus Fehler' (GZ-F)) entnommen werden, Tabelle 7.19 die entsprechenden deskriptiven Daten.

Tabelle 7.18: Ergebnisse der univariaten Varianzanalysen bzgl. zentraler Auswertungsscores des **d2**  
(*QS=Quadratsummen; df=Freiheitsgrade; MS=Mean Square; F=Wert der F- Statistik; p=Signifikanzniveau; W=Rohwert; GZ-F(d2)=Gesamtzahl der bearbeiteten Zeichen minus Fehler; KL(d2)=Konzentrationsleistung*)

	Quelle	QS	df	MS	F	p
RW GZ-F	Gruppe	229855,387	2	114927,693	15,656	< .001
	Fehler	528525,200	72	7340,628		
RW KL	Gruppe	40680,507	2	20340,253	12,751	< .001
	Fehler	114850,480	72	1595,146		

Tabelle 7.19: Beschreibung der Ergebnisse der klinischen Stichproben in dem Score '**Konzentrationsleistung**' (**KL**) **des d2** (*Mean=Mittelwert; SD=Standardabweichung; SEM=Standardmessfehler*)

Gruppe	Mean	Min	Max	SD	SEM
Cannabis	158,52	94	231	38,608	7,722
Schizophrenie	101,52	44	170	35,005	7,001
Komorbidität	128,00	59	233	45,492	9,098

Tabelle 7.20: Ergebnisse der Kontrast-t-Tests für die **Variable KL des d2** (*t=Wert der t-Statistik; df=Freiheitsgrade; p=Signifikanzniveau*)

	t	df	p (einseitig)
<b>Kontraste</b>			
Cannabis > Schizophrenie	5,046	72	< .001
Cannabis > Komorbidität	2,702	72	.0045
Komorbidität > Schizophrenie	2,344	72	.011

Für den zweiten Gesamtscore des d2, die Gesamtzahl der bearbeiteten Zeichen minus Fehler (GZ-F) (*siehe Tabelle 7.18*) erbrachten die Kontrast-t-Tests ebenfalls signifikante Unterschiede, ebenso für Auswertungsscores des d2, die in einem proportionalen numerischen Verhältnis zur Gesamtzahl der bearbeiteten Zeichen stehen.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass die schizophrenen Probanden die größten Konzentrationsbeeinträchtigungen aufwiesen, gefolgt von den komorbiden Patienten, während die cannabisabhängigen Probanden die **relativ** gesehen geringsten Beeinträchtigungen der Konzentrationsfähigkeit zeigten.

Auch bei der exekutiven Funktion der **Inhibition automatisierter Reaktionen** bei kognitiver Interferenz gemessen durch den **Stroop-Tests bzw. FWIT** sind in der Literatur entsprechende Defizite bei schizophrenen Patienten bekannt, während die Befundlage bei Cannabisabhängigen in nicht intoxikiertem Zustand bei diesen im Gegensatz zu Schizophrenen eher keine bzw. geringere Beeinträchtigungen erwarten lassen (*siehe Kap. 5.3*). Für die Gruppe der komorbiden Probanden wird ein Wert zwischen den beiden anderen Gruppen erwartet.

In dieser Studie zeigten die cannabisabhängigen Probanden die beste Inhibitionsleistung bzgl. automatisierter Reaktion im FWIT bzw. schnitten die schizophrenen Patienten am schlechtesten ab, während die komorbiden Probanden in der Rangfolge zwischen beiden Gruppen lagen. Tabelle 7.21 zeigt die signifikanten Gruppenunterschiede bzw. Leistungsunterschieden zwischen den Gruppen in dem einschlägigen Score 'Median Interferenzbedingung' und dem (gebildeten) sog. 'Interferenzscore' des FWIT.

Tabelle 7.21: Ergebnisse der univariaten Varianzanalysen bzgl. zentraler Auswertungsscores des **FWIT**  
*(QS=Quadratsummen; df=Freiheitsgrade; MS=Mean Square; F=Wert der F- Statistik;  
 p=Signifikanzniveau; Interferenzscore= Median Interferenzbedingung minus (Median Farbwort-  
 Lesen plus Median Farbe benennen)/ 2)*

	Quelle	QS	df	MS	F	p
Median Interferenz- bedingung	Gruppe	15461,787	2	7730,893	10,032	< .001
	Fehler	55483,760	72	770,608		
Interferenz- score	Gruppe	4815,487	2	2407,743	5,598	.005
	Fehler	30968,625	72	430,120		

Die Gruppenunterschiede im **FWIT** lassen sich besonders gut mit Hilfe des Interferenzscores abbilden, der als Differenz zwischen dem Median der 'Interferenzbedingung' (INT) (in Sec.) und dem Mittel von 'Farbwort-Lesen' (FWL) und 'Farbe benennen' (FSB) des FWIT gebildet wird (*siehe Kap. 7.3.2*). Die Rangfolge der Leistungen der klinischen Probandengruppen zeigte sich in diesem Score wie erwartet, nämlich

**Cannabisabhängigkeit**       $\geq$       **Komorbidität**       $>$       **Schizophrenie,**

wobei der Vergleich zwischen cannabisabhängigen und komorbiden Probanden allerdings knapp das Signifikanzniveau ( $p=0,058$ ) verfehlte. In jedem Fall schneiden Cannabisabhängige in diesem Verfahren aber signifikant besser als schizophrene Probanden ab. Die Tabellen 7.22 und 7.23 zeigen die dazugehörigen deskriptiven Daten sowie die Ergebnisse der Kontrast-t-Tests.

Tabelle 7.22: Beschreibung der Ergebnisse der klinischen Stichproben in dem '**Interferenzscore**' des **FWIT**  
*(Mean=Mittelwert; SD=Standardabweichung; SEM=Standardmessfehler)*

Gruppe	Mean	Min	Max	SD	SEM
Cannabis	41,2500	26,50	69,25	12,39855	2,47971
Schizophrenie	60,8700	17,00	128,50	28,98429	5,79686
Komorbidität	50,5900	26,25	84,00	17,22052	3,44410



Tabelle 7.23: Ergebnisse der Kontrast-t-Tests für die **Variable Interferenzscore des FWIT** (*t*=Wert der *t*-Statistik; *df*=Freiheitsgrade; *p*=Signifikanzniveau)

	t	df	p (einseitig)
<b>Kontraste</b>			
Cannabis >Schizophrenie	-3,345	72	< .001
Cannabis >Komorbidität	-1,592	72	.058
Komorbidität >Schizophrenie	-1,752	72	.042

Ergänzend zu diesen Tabellen ist zu erwähnen, dass Kontrast-t-Tests des Scores 'Median der Interferenzbedingung' des FWIT vergleichbare Ergebnisse erbrachten, der Kontrast Cannabis/Komorbidität war zudem mit einem Wert von .007 deutlich signifikant.

Zusammengefasst lässt sich feststellen, dass die schizophrenen Patienten die mit Abstand größten Beeinträchtigung bei der Inhibition automatisierter Reaktionen zeigten und sich hierin sowohl von den cannabisabhängigen wie auch komorbiden Probanden unterschieden. Die cannabisabhängigen Probanden zeigten sich zwar auch leistungsfähiger als die komorbiden Patienten in diesem Bereich, die entsprechenden Signifikanztests verfehlten aber knapp das Signifikanzniveau.

Im Bereich des **Arbeitsgedächtnisses** ist in der Literatur vielfältig über Beeinträchtigungen schizophrener Patienten berichtet worden (*siehe Kap. 5.2.2*), bei Cannabisabhängigen existiert eine widersprüchliche Befundlage hinsichtlich persistierender Arbeitsgedächtnisstörungen (*siehe Kap. 5.2.3*), so dass auch bei dieser Domäne deutlichere Defizite bei schizophrenen und geringere bei cannabisabhängigen Probanden erwartet wurden.

Tatsächlich zeigten Cannabisabhängige in der zur Überprüfung eingesetzten **N-Back Task** aber nur tendenziell bessere Leistungen als schizophrene Probanden, der Unterschied erwies sich als nicht signifikant, wie sich auch keine weiteren signifikanten Unterschiede zwischen den klinischen Gruppen fanden. Tabelle 7.24 zeigt die Ergebnisse der univariaten Varianzanalyse bzgl. der beiden Gedächtnisscores (*siehe Kap. 7.3.3*) der N-Back Task, Tabelle 7.25 enthält die deskriptiven Daten für den Score **Gedächtnisscore I** der N-Back Task.

Tabelle 7.24: Ergebnisse der univariaten Varianzanalysen bzgl. der Gedächtnisscores I und II der **N-Back-task** (*QS=Quadratsummen; df=Freiheitsgrade; MS=Mean Square; F=Wert der F-Statistik; p=Signifikanzniveau; Gedächtnisscore I = pHits minus pFalse Alarms (pHits=Wahrscheinlichkeit für Hits, pFalse alarms=Wahrscheinlichkeit für False Alarms); Gedächtnisscore II = Fläche (unterhalb der ROC-Kurve)*)

	Quelle	QS	df	MS	F	p
Gedächtnis-score I	Gruppe	0,149	2	0,074	1,014	.368
	Fehler	5,204	71	0,073		
Gedächtnis-score II	Gruppe	0,037	2	0,019	1.021	.365
	Fehler	1,301	71	0,018		

Tabelle 7.25: Beschreibung der Ergebnisse der klinischen Stichproben in dem **Gedächtnisscore I der N-Back-Task** (*Mean=Mittelwert; SD=Standardabweichung; SEM=Standardmess fehler; Gedächtnisscore I = pHits minus pFalse Alarms (pHits=Wahrscheinlichkeit für Hits, pFalse alarms=Wahrscheinlichkeit für false Alarms)*)

Gruppe	Mean	Min	Max	SD	SEM
Cannabis	0,6649647	0,0	0,98824	0,23870769	0,04774154
Schizophrenie	0,5555556	-0,14118	0,98824	0,31235349	0,06375889
Komorbidität	0,6003137	-0,01961	1,0	0,25758	0,515516

Im Bereich der sog. kognitiven Flexibilität bzw. beim zweiten zur Überprüfung der Exekutivfunktionen eingesetzten Verfahren, dem **Wisconsin Card Sorting Test (WCST)**, sind analog zum FWIT bei Schizophrenen ausgeprägte Defizite bekannt, so dass für die Probandengruppe 'Schizophrenie' schlechtere Leistungen im Vergleich zu Cannabis-abhängigen erwartet wurden. Für die Gruppe 'Komorbidität' konnten keine spezifischen Hypothesen gebildet werden.

Wiederum zeigten cannabisabhängige nur tendenziell bessere Leistungen als schizophrene Probanden, die entsprechenden Unterschiede erwiesen sich **nicht signifikant**. Zudem ergaben sich auch keine weiteren Unterschiede zwischen den klinischen Gruppen, was Tabelle 7.26 mit den Ergebnissen der Varianzanalyse für zentrale Auswertungsscores des WCST (*siehe Kap. 7.3.1*) und Tabelle 7.27 mit den deskriptiven Daten für den Score '**Perseverative Errors**' des WCST entnommen werden kann; dieser Score gilt für Defizite Schizophrener im WCST als besonders spezifisch (*siehe Kap. 5.3.2*).

Tabelle 7.26: Ergebnisse der univariaten Varianzanalysen bzgl. zentraler Auswertungsscores des **WCST**  
*(QS=Quadratsummen; df=Freiheitsgrade; MS=Mean Square; F=Wert der F- Statistik;  
 p=Signifikanzniveau)*

	Quelle	QS	df	MS	F	p
Total Number	Gruppe	217,707	2	108,853	0,779	.463
Correct	Fehler	10064,240	72	139,781		
Perseverative	Gruppe	64,667	2	32,333	0,632	.535
Errors	Fehler	3684,880	72	51,179		
Number of	Gruppe	4,827	2	2,413	0,939	.396
Categories	Fehler	184,960	72	2,569		
Completed						

Tabelle 7.27: Beschreibung der Ergebnisse der klinischen Stichproben in dem Score '**Perseverative Errors**' des **WCST** (*Mean=Mittelwert; SD=Standardabweichung; SEM=Standardmessfehler*)

Gruppe	Mean	Min	Max	SD	SEM
Cannabis	8,36	1	21	5,098	1,020
Schizophrenie	10,56	2	44	9,505	1,901
Komorbidität	8,96	0	26	6,100	1,220

Zusammengefasst ergibt sich also das Ergebnis, dass sich die klinischen Probandengruppen in der erwarteten Rangfolge nur bei Scores des d2 und des FWIT unterscheiden, bei der N-Back Task sowie dem WCST fanden sich keine signifikanten Leistungsdifferenzen.

Durch die Verwendung der Roh- und nicht altersnormierter Werte ist ein möglicher Einfluss der Störvariable '**Alter**' nicht ausreichend kontrolliert. Aus diesem Grund wurden **Kovarianzanalysen** bzgl. des Einflusses des Faktors 'Alter' für die 3 Gruppen für die abhängigen Variablen bzw. die ausgewählten zentralen Auswertungsscores der neuropsychologischen Verfahren durchgeführt.

'Alter' stellte sich demnach beim Score '**Konzentrationsleistung**' des **d2** als signifikante (Stör-)Variable heraus ( $F_{(1;71)} = 4,704$ ;  $p = .033$ ), bei Einbezug des Faktors 'Alter' blieben die Unterschiede zwischen den Gruppen weiter signifikant ( $F_{(2;71)} = 3,600$ ;  $p = .032$ ). Beim **Interferenzscore des FWIT** zeigte sich das Alter als nicht signifikante Einflussgröße ( $F_{(1;71)} = 0,456$ ;  $p = .502$ ), die Gruppenunterschiede blieben weiter signifikant ( $F_{(2;71)} = 4,381$ ;  $p =$

.016). Beim **WCST 'Perseverative Error'-Score** erwies sich der Faktor 'Alter' ebenfalls als nicht-signifikante Einflussgröße ( $F_{(1;71)} = 0,190$ ;  $p = .664$ ), die Unterschiede zwischen den Gruppen blieben nicht signifikant ( $F_{(2;71)} = 0,629$ ;  $p = .536$ ). Schließlich gilt Gleiches für den **Gedächtnisscore I der N-Back Task** (Faktor Alter:  $F_{(1;71)} = 1,466$ ;  $p = .230$ ; Gruppenunterschiede  $F_{(2;71)} = 0,145$ ;  $p = .866$ )

Wie erwähnt ist in einem nächsten Auswertungsschritt geprüft worden, ob bei den fehlenden Unterschieden zwischen den Gruppen 'Cannabis' und 'Schizophrenie' beide Gruppen gleichermaßen beeinträchtigt sind oder ob sich die Gruppen bzgl. des Leistungsunterschiedes zu den (gesunden) Kontrollgruppen unterscheiden. Hierzu wurden univariate 2x2 Varianzanalysen mit dem Faktor 'Gruppenzugehörigkeit Cannabis vs. Schizophrenie' und dem Faktor 'Gruppenzugehörigkeit Kontrollen vs. Patienten' für Scores der Verfahren WCST und N-Back Task, in denen die Patientengruppen vergleichbar schlechte Leistungen erbracht hatten, sowie entsprechende Kontrast-t-Tests durchgeführt. Im Anschluss erfolgte das Gleiche auch für Scores des d2 und FWIT, um Hinweise dafür zu erhalten, ob auch in diesen Verfahren im Vergleich zu den gesunden Kontrollen unterschiedliche Beeinträchtigungen bei den Gruppen 'Cannabis' und 'Schizophrenie' festzustellen sind und um Hinweise für die in Kap. 6 erwähnte Nebenfragestellung zu erhalten, ob sich in dieser Studie bei Patienten mit erheblichem Cannabismissbrauch bei Abstinenz Beeinträchtigungen in zentralen kognitiven Leistungsdomänen finden.

Bei der **N-Back Task** zeigten sich cannabisabhängige Probanden in der Leistung offensichtlich gleichermaßen beeinträchtigt wie die schizophrenen Patienten. Wie die Tabellen 7.28 und 7.29 sowie Abbildung 7.5 zeigen, konnte beim **Gedächtnisscore I der N-Back-Task** kein Interaktionseffekt nachgewiesen werden, ein signifikanter Effekt fand sich lediglich für den Faktor 'Gruppenzugehörigkeit Kontrollen vs Patienten'. D.h. die Unterschiede zwischen Kontroll- und Patientengruppen unterscheiden sich bei beiden Stufen des Faktors 'Gruppenzugehörigkeit Cannabis vs. Schizophrenie' nicht. Beide klinischen Probandengruppen zeigten zudem signifikant schlechtere Leistungen im Vergleich mit ihrer jeweiligen Kontrollgruppe, wie die in Tabelle 7.30 enthaltenen Ergebnisse der entsprechenden Kontrast-t-Tests demonstrieren. Für die anderen relevanten Auswertungsscores der N-Back Task ergaben sich die gleichen Ergebnisse.

Tabelle 7.28: Ergebnisse der univariaten 2x2 Varianzanalyse bzgl. der Ergebnisse des **Gedächtnisscore I der N-Back Task** (*QS=Quadratsummen; df=Freiheitsgrade; MS=Mean Square; F=Wert der F-Statistik; p=Signifikanzniveau; C=Cannabis; S=Schizophrenie; Kon=Kontrollen; Pat=Patienten; Gedächtnisscore I = pHits minus pFalse Alarms (pHits=Wahrscheinlichkeit für Hits, pFalse Alarms=Wahrscheinlichkeit für False Alarms)*)

Quelle	QS	df	MS	F	p
Cannabis vs Schizophrenie	0,079	1	0,079	1,446	.232
Kontrollen vs Patienten	0,854	1	0,854	15,535	<b>.001</b>
Interaktion					
C vs S *	0,069	1	0,069	1,253	.266
Kon vs Pat					
Fehler	5,220	95	0,055		

Tabelle 7.29: Deskriptive Daten zur 2x2 Varianzanalyse bzgl. der Ergebnisse des **Gedächtnisscore I der N-Back-Task** (*SD=Standardabweichung; Gedächtnisscore I = pHits minus pFalse Alarms (pHits = Wahrscheinlichkeit für Hits, pFalse Alarms=Wahrscheinlichkeit für False Alarms)*))

		Mean	SD	N
<b>Cannabisgruppe</b>	Kontrolle	0,7979608	0,18808927	25
	Patient	0,6649647	0,23870769	25
<b>Schizophreniegruppe</b>	Kontrolle	0,7940392	0,17785629	25
	Patient	0,5555556	0,31235349	24

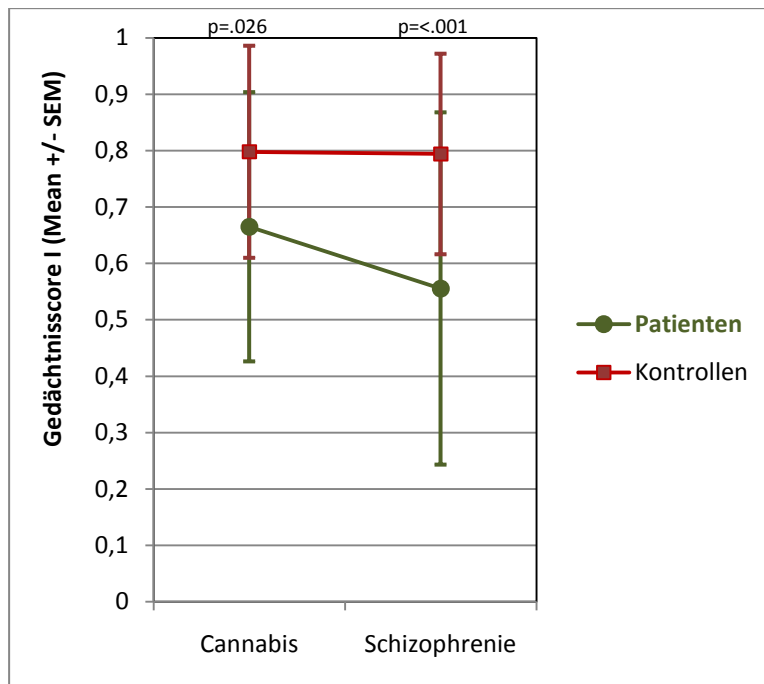


Abbildung 7.5: **Arbeitsgedächtnisleistung von Patienten und Kontrollen in der N-Back Task**

Graphische Darstellung der (nicht signifikanten) Interaktion der Faktoren 'Gruppenzugehörigkeit Cannabis vs Schizophrenie' und 'Gruppenzugehörigkeit Kontrollen vs Patienten' beim **Gedächtnisscore I der N-Back-Task** ( $\text{Gedächtnisscore I} = p\text{Hits} \text{ minus } p\text{False Alarms}$  ( $p\text{Hits}$ =Wahrscheinlichkeit für Hits;  $p\text{False Alarms}$ =Wahrscheinlichkeit für False Alarms))

Tabelle 7.30: Ergebnisse der Kontrast-t-Tests für die **Variable Gedächtnisscore I der N-Back-Task** ( $t$ =Wert der t-Statistik;  $df$ =Freiheitsgrade;  $p$ =Signifikanzniveau; ( $\text{Gedächtnisscore I} = p\text{Hits} \text{ minus } p\text{False Alarms}$  ( $p\text{Hits}$  =Wahrscheinlichkeit für Hits;  $p\text{False Alarms}$ =Wahrscheinlichkeit für False Alarms))

	t	df	p (einseitig)
<b>Kontraste</b>			
Cannabis <			
Kontrollen Cannabis	-1,965	119	<b>.026</b>
Schizophrenie <			
Kontrollen Schizophrenie	-3,488	119	<b>&lt;.001</b>

Auch beim **WCST** ist festzustellen, dass die schizophrenen und cannabisabhängigen Probanden gleichermaßen in ihrer Leistung beeinträchtigt sind, da sich ebenfalls keine Interaktionseffekte hinsichtlich der Faktoren 'Gruppenzugehörigkeit Cannabis vs

Schizophrenie' und 'Gruppenzugehörigkeit Kontrolle vs Patient' fanden, wie die Tabellen 7.31 und 7.32 sowie Abbildung 7.6 für den Auswertungsscore '**perseverative errors**' zeigen. Ebenso erbrachten die entsprechenden Kontrast-t-Tests jeweils signifikante Unterschiede zwischen den klinischen und den Kontrollgruppen, wie Tabelle 7.33 zu entnehmen ist.

Tabelle 7.31: Ergebnisse der univariaten 2x2 Varianzanalyse bzgl. der Ergebnisse des Scores '**perseverative errors**' des **WCST** (*QS=Quadratsummen; df=Freiheitsgrade; MS=Mean Square; F=Wert der F-Statistik; p=Signifikanzniveau; C=Cannabis; S=Schizophrenie; Kon=Kontrollen; Pat=Patienten*)

Quelle	QS	df	MS	F	p
Cannabis vs. Schizophrenie	42,250	1	42,250	1,368	.245
Kontrollen vs. Patienten	453,690	1	453,690	14,685	<b>.001</b>
Interaktion					
C vs S *	20,250	1	20,250	0,655	.420
Kon vs. Pat					
Fehler	2965,920	96	30,895		

Tabelle 7.32: Deskriptive Daten zur 2x2 Varianzanalyse bzgl. der Ergebnisse des '**perseverative errors**' des **WCST** (*SD=Standardabweichung*)

		Mean	SD	N
<b>Cannabisgruppe</b>	Kontrolle	5,00	2,273	25
	Patient	8,36	5,098	25
<b>Schizophreniegruppe</b>	Kontrolle	5,40	1,443	25
	Patient	10,56	9,505	24

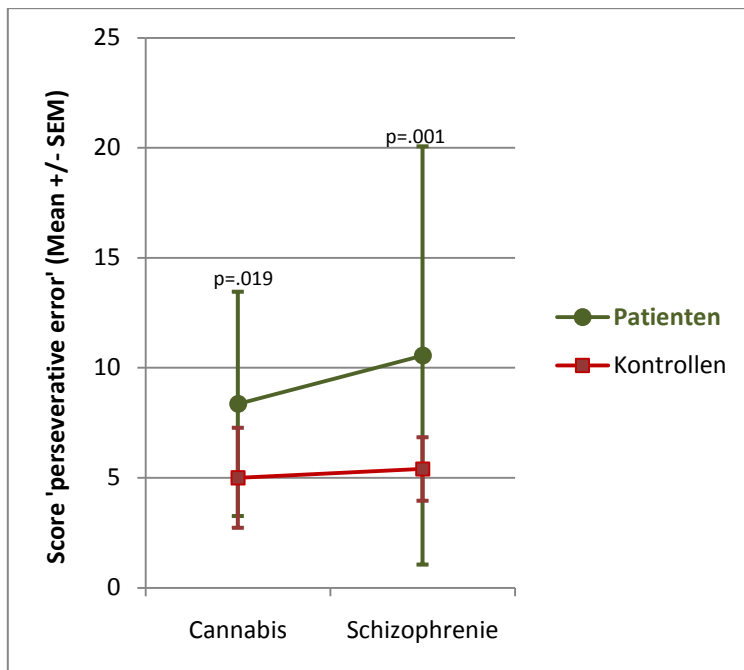


Abbildung 7.6: **Konzeptlernen/Konzeptwechsel im WCST bei Patienten und Kontrollen**

Graphische Darstellung der Interaktion der Faktoren 'Gruppenzugehörigkeit Cannabis vs Schizophrenie' und 'Gruppenzugehörigkeit Kontrollen vs Patienten' beim Score 'perseverative errors' des WCST

Tabelle 7.33: Ergebnisse der Kontrast-t-Tests für die Score 'perseverative errors' des WCST ( $t$ =Wert der  $t$ -Statistik;  $df$ =Freiheitsgrade;  $p$ =Signifikanzniveau)

	$t$	$df$	$p$ (einseitig)
<b>Kontraste</b>			
Cannabis < Kontrollen Cannabis	2,095	120	<b>.019</b>
Schizophrenie < Kontrollen Schizophrenie	3,217	120	<b>.001</b>

Erwartungsgemäß zeigte sich beim Score **Konzentrationsleistung (KL) des d2** ein Interaktionseffekt, wie Tabelle 7.34 zu entnehmen ist. Dies bedeutet, dass der Leistungsunterschied zwischen den Schizophrenen und ihren Kontrollen größer ist als der Leistungsunterschied zwischen den Cannabisabhängigen und ihren Kontrollen. Tabelle 7.35 enthält die entsprechenden deskriptiven Daten und Abbildung 7.7 veranschaulicht den Interaktionseffekt. Der auch bei diesem Verfahren durchgeführte Kontrast-t-Test (siehe Tabelle 7.36) erbrachte allerdings, dass sich ebenfalls beide klinischen von den jeweiligen



Kontrollgruppen unterscheiden, d.h. die cannabisabhängige Probanden sind ebenfalls im Vergleich mit Gesunden in ihrer Konzentrationsfähigkeit beeinträchtigt, wenn auch in signifikant geringerem Ausmaß als die Schizophrenen.

Tabelle 7.34: Ergebnisse der univariaten 2x2 Varianzanalyse bzgl. der Ergebnisse des Scores **'Konzentrationsleistung' des d2** (*QS=Quadratsummen; df=Freiheitsgrade; MS=Mean Square; F=Wert der F-Statistik; p=Signifikanzniveau; C=Cannabis; S=Schizophrenie; Kon=Kontrollen; Pat=Patienten*)

Quelle	QS	df	MS	F	p
Cannabis vs Schizophrenie	32960,938	1	32960,938	18,844	< .001
Kontrollen vs Patienten	81573,283	1	81573,283	46,635	< .001
Interaktion					
C vs S *	8195,521	1	8195,521	4,685	.033
Kon vs Pat					
Fehler	155678,198	89	1749,193		

Tabelle 7.35: Deskriptive Daten zur 2x2 Varianzanalyse bzgl. der Ergebnisse des Scores **'Konzentrationsleistung' des d2** (SD=Standardabweichung)

		Mean	SD	N
<b>Cannabisgruppe</b>	Kontrolle	199,39	40,586	18
	Patient	158,52	38,608	25
<b>Schizophreniegruppe</b>	Kontrolle	180,32	51,028	25
	Patient	101,52	35,005	25

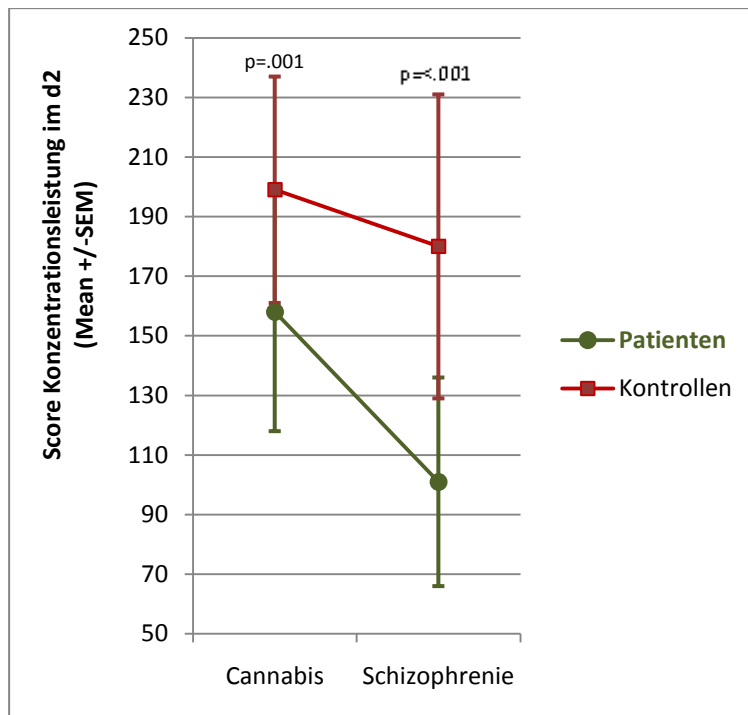


Abbildung 7.7: **Konzentrationsleistung im d2 bei Patienten und Kontrollen**

Graphische Darstellung der Interaktion der Faktoren 'Gruppenzugehörigkeit Cannabis vs Schizophrenie' und 'Gruppenzugehörigkeit Kontrollen vs Patienten' beim Score '**Konzentrationsleistung**' des d2

Tabelle 7.36: Ergebnisse der Kontrast-t-Tests für die Score **Konzentrationsleistung des d2** ( $t$ =Wert der  $t$ -Statistik;  $df$ =Freiheitsgrade;  $p$ =Signifikanzniveau)

	$t$	$df$	$p$ (einseitig)
<b>Kontraste</b>			
Cannabis < Kontrollen Cannabis	-3,101	113	<b>.001</b>
Schizophrenie < Kontrollen Schizophrenie	-6,535	113	<b>&lt;.001</b>

Ein entsprechender Interaktionseffekt, d.h. ein wesentlich größerer Unterschied der Leistungen beim Vergleich der Schizophreniegruppe mit der dazugehörigen Kontrollgruppe als beim Vergleich der Cannabisgruppe mit der dazugehörigen Kontrollgruppe, lässt sich auch für den **Interferenzscore des FWIT** zeigen, wie die Tabellen 7.37, 7.38 und Abbildung 7.8 zeigen. Da auch der entsprechende Kontrast-t-Tests bei beiden klinischen Gruppen im

Vergleich zur jeweiligen Kontrollgruppe einen signifikanten Unterschied erbrachte (siehe Tabelle 7.39), muss also für die cannabisabhängigen Probanden davon ausgegangen werden, dass diese auch bei der dem Stroop-Effekt zugrundeliegenden Fähigkeit zur Inhibition automatisierter Reaktionen signifikant beeinträchtigt sind, wenn auch in geringerem Ausmaß als die schizophrenen Probanden.

Tabelle 7.37: Ergebnisse der univariaten 2x2 Varianzanalyse bzgl. der Ergebnisse des **Interferenzscores des FWIT** (*QS=Quadratsummen; df=Freiheitsgrade; MS=Mean Square; F=Wert der F- Statistik; p=Signifikanzniveau;; C=Cannabis; S=Schizophrenie; Kon=Kontrolle; Pat=Patienten*)

Quelle	QS	df	MS	F	p
Cannabis vs Schizophrenie	2329,558	1	2329,558	8,104	<b>.005</b>
Kontrollen vs Patienten	9607,038	1	9607,038	33,421	<b>&lt; .001</b>
Interaktion					
C vs S *	2483,477	1	2483,477	8,640	<b>.004</b>
Kon vs Pat					
Fehler	27595,410	96	287,452		

Tabelle 7.38: Deskriptive Daten zur 2x2 Varianzanalyse bzgl. der Ergebnisse des **Interferenzscores des FWIT** (SD=Standardabweichung)

		Mean	SD	N
<b>Cannabisgruppe</b>	Kontrolle	31,6138	10,04136	25
	Patient	41,2500	12,39855	25
<b>Schizophreniegruppe</b>	Kontrolle	31,3000	7,42743	25
	Patient	60,8700	28,98429	25

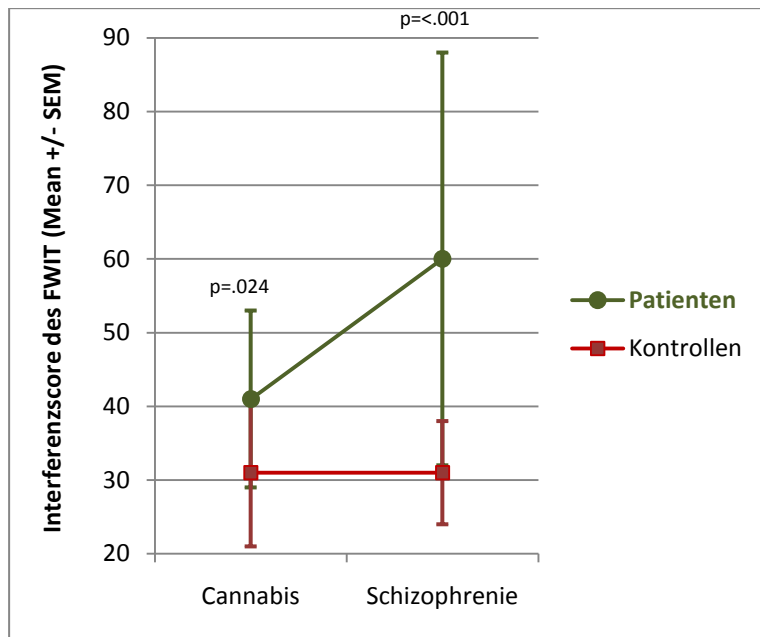


Abbildung 7.8: **Stroop-Effekt bei Patienten und Kontrollen**

Graphische Darstellung der Interaktion der Faktoren 'Gruppenzugehörigkeit Cannabis vs Schizophrenie' und 'Gruppenzugehörigkeit Kontrollen vs Patienten' beim **Interferenzscore des FWIT**

Tabelle 7.39: Ergebnisse der Kontrast-t-Tests für die Score **Interferenzscore des FWIT** ( $t$ =Wert der  $t$ -Statistik;  $df$ =Freiheitsgrade;  $p$ =Signifikanzniveau; Hinweis: Höherer Wert bedeutet größerer Stroop- Effekt=schlechtere Leistung)

	$t$	$df$	$p$ (einseitig)
<b>Kontraste</b>			
Cannabis <			
Kontrollen Cannabis	2,003	120	<b>.024</b>
Schizophrenie <			
Kontrollen Schizophrenie	6,147	120	<b>&lt;.001</b>

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass Schizophrene und Cannabisabhängige in den kognitiven Domänen Arbeitsgedächtnis und kognitive Flexibilität als Teil der Exekutivfunktionen im Vergleich zu gesunden Kontrollen gleichermaßen beeinträchtigt sind, während bei der Konzentrations- und Fähigkeit zur Inhibition automatisierter Reaktionen Schizophrene offensichtlich stärker vom Leistungsniveau Gesunder abweichen als Cannabisabhängige.

Nichtsdestoweniger erreichen die cannabisabhängigen Probanden in dieser Studie in **keiner** der überprüften Verfahren bzw. kognitiven Domänen auch nur annähernd das Niveau Gesunder, so dass in Hinsicht auf die in Kap. 6 genannte Nebenfragestellung festgestellt werden kann, dass die Cannabisabhängigen in dieser Studie offensichtlich in zentralen kognitiven Domänen erhebliche Beeinträchtigungen aufweisen.

### 8.1.3 Diskriminanzanalyse mit neuropsychologischen Testergebnissen

Zur Prüfung der Frage, ob sich die Gruppen der Cannabisabhängigen und Schizophrenen mittels der Ergebnisse in den relevanten Leistungsparametern signifikant voneinander trennen lassen, wurde mit den beiden Verfahren bzw. deren Scores, in denen die Gruppen 'Cannabis' und 'Schizophrenie' Unterschiede in den Leistungen zeigten, eine Diskriminanzanalyse über beide Probandengruppen durchgeführt. Die gewonnene Diskriminanzfunktion erwies sich als signifikant, wie ein  $\chi^2$ -Test mit dem im Rahmen der Diskriminanzanalyse errechneten Wilks'  $\lambda$  zeigt (siehe Tabelle 7.40):

Tabelle 7.40:  $\chi^2$ -Test mit Wilks'  $\lambda$  (*Wilks'  $\lambda$ =inverses Gütemaß der Diskriminanzfunktion; df=Freiheitsgrade; p=Signifikanzniveau*)

Wilks' $\lambda$	$\chi^2$	df	p
0,589	24,849	2	<.001

Das signifikante Ergebnis bedeutet, dass sich die beiden Gruppen 'Cannabis' und 'Schizophrenie' in den beiden Scores signifikant unterscheiden bzw. mit Hilfe der Diskriminanzfunktion (siehe unten) trennen lassen.

Für die Koeffizienten bzw. Gewichte und die Konstante der Diskriminanzfunktion wurden folgende Werte errechnet (siehe Tabelle 7.41):

Tabelle 7.41: (unstandardisierte) Koeffizienten der Diskriminanzfunktion (*RW KL = Rohwert Konzentrationsleistung*)

<b>d2</b> RW KL	0,021
<b>FWIT</b> Interferenzscore	-0,012
Konstante	-1,562

Als **Diskriminanzfunktion (D)** für die Zuordnung der Probanden ergibt sich damit:

$$D = -1,562 + (RW\ KL_{/VP} \times 0,021) + (FWIT\ Interferenzscore_{/VP} \times -0,012)$$

Setzt man die Mittelwerte der beiden Testscores für die Gruppen 'Cannabis' und 'Schizophrenie' in die Formel der Diskriminanzfunktion mit den errechneten Gewichten und der Konstante ein, ergeben sich für die Gruppen jeweils die **Gruppen-Zentroiden** von

'Cannabis'                      0,818                      und  
'Schizophrenie'                -0,818

bei einem **kritischen Wert** von 0.

Für die Zuordnung bzw. Klassifikation der Probanden zu einer der beiden Störungsgruppen wurde für jede Person der Wert der Diskriminanzfunktion ermittelt, mit dem kritischen Wert verglichen und so die vorhergesagte Gruppe festgestellt. Die Klassifikationsergebnisse sind in Tabelle 7.42 dargestellt.

Tabelle 7.42: Klassifikationsergebnisse für die Gruppen 'Cannabis' und 'Schizophrenie' aufgrund der Diskriminanzfunktion bzw. Diskriminanzanalyse mit den Scores **KL des d2** und **Interferenzscore des FWIT**

		<b>Vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit</b>		
	<b>Gruppe</b>	Cannabis	Schizophrenie	Total
<b>ursprüngliche Gruppen- zugehörigkeit</b>	Cannabis	20(80%)	5(20%)	25(100%)
	Schizophrenie	5(20%)	20(80%)	25(100%)

Der Tabelle ist zu entnehmen, dass 80 % der Fälle korrekt klassifiziert wurden.

Abbildung 7.9 veranschaulicht die Trennung der Gruppen graphisch.

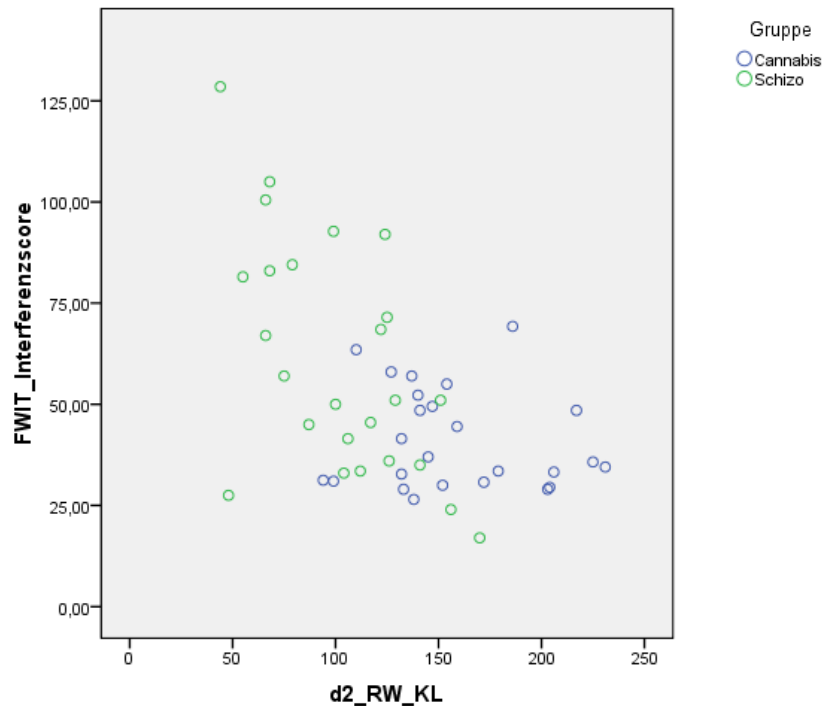


Abbildung 7.9: Graphische Darstellung der Gruppenzuordnung aufgrund der d2-Rohwerte Konzentrationsleistung (*d2 RW KL*) und dem FWIT-Interferenzscore

Für die Zuordnung der komorbiden Probanden wurden deren Werte ebenfalls in die Diskriminanzfunktion eingegeben und unter Vergleich mit dem kritischen Wert den beiden Störungen zugeordnet. Von den 25 komorbiden Probanden wurden aufgrund der Diskriminanzanalyse mit den Scores KL des d2 und dem Interferenzscore des FWIT 16 bzw. 64 % der Störung Schizophrenie und 9 bzw. 36 % der Störung Cannabisabhängigkeit zugeordnet.

## 8.2 Psychopathologische Merkmale der Patienten

### 8.2.1 Auswertungsstrategie

Ein wesentlicher Bestandteil der Fragestellung der vorliegenden Arbeit ist der Vergleich der Zuordnung bzw. Klassifikation der komorbiden Probanden aufgrund der Ergebnisse neuropsychologischer versus psychopathologischer Erhebungsinstrumente. Wie in Kap. 6 erwähnt, wird für die dazu nötige Trennung der Probandengruppen mit Cannabisabhängigkeit und mit Schizophrenie angenommen, dass diese bei den erhobenen psychopathologischen Maßen mindestens ebenso gut möglich ist wie bei neuropsychologischen Untersuchungsergebnissen.

Analog zu dem Vorgehen bei den Leistungsdaten wurde zur Überprüfung dieser Fragestellung ebenfalls eine mehrstufige Auswertungsstrategie gewählt. Mittels Varianzanalyse wurden zunächst die bestehenden Unterschiede zwischen den Gruppen 'Cannabisabhängigkeit', 'Schizophrenie' und 'Komorbidität' ermittelt. Anschließend wurde bei den Variablen, bei denen sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gezeigt hat, mit Hilfe von Kontrast-t-Tests überprüft, ob die erwartete Rangfolge in dem Ausmaß der psychopathologischen Beeinträchtigung gegeben war. Erwartet wurde jeweils, dass bei der Gruppe der Schizophrenen insbesondere im Bereich psychotischer Symptome, aber auch der generellen Psychopathologie deutlich stärkere Ausprägungen im Vergleich zu den cannabisabhängigen Probanden zu finden sind. Die Gruppe der komorbiden Probanden sollte wegen der angenommenen Inhomogenität zwischen den beiden anderen Gruppen liegen, sich aber stärker bzw. bei psychopathologischen Ratings mehr von der Gruppe der Cannabisabhängigen abgrenzen lassen als von der Gruppe der Schizophrenen, da bei psychopathologischen Maßen eine Differenzierung von Schizophrenie und Komorbidität von Cannabisabhängigkeit und Psychose schwerer möglich ist (*siehe Kap.4.1*).

Abschließend wurde mittels Diskriminanzanalyse geprüft, ob sich die Gruppen der Cannabisabhängigen und Schizophrenen mit Hilfe psychopathologischer Maße signifikant voneinander trennen lassen und wie eine Zuordnung bzw. Klassifikation der Probanden der Gruppe 'Komorbidität' zu den Gruppen 'Cannabisabhängigkeit' und 'Schizophrenie' aufgrund der erhaltenen Diskriminanzfunktion erfolgt.

### 8.2.2 Psychopathologische Probandenmerkmale im Gruppenvergleich

Hinsichtlich psychoseunspezifischer psychopathologischer Merkmale wie Ängstlichkeit und Depressivität wurde sowohl im subjektiven Erleben wie auch bei der Fremdbeurteilung eine stärkere Ausprägung bei den schizophrenen im Vergleich zu den cannabisabhängigen Probanden erwartet, nicht zuletzt da beide psychopathologischen Phänomene als Teil der schizophrenen Negativ- und/oder Plussymptomatik vorkommen. Entsprechend der angenommenen Inhomogenität der Gruppe der komorbiden Probanden sollten sich die entsprechenden Merkmalsausprägungen zwischen denen der Gruppen 'Schizophrenie' und 'Cannabisabhängigkeit' finden lassen.

Tatsächlich erlebten sich die cannabisabhängigen, schizophrenen und komorbiden Probanden offenbar nicht ausgeprägt unterschiedlich **depressiv und ängstlich**. In den Selbstbeurteilungsverfahren **BDI und STAI** bzw. im subjektiven Erleben von Depressivität und Ängstlichkeit unterschieden sich die drei klinischen Gruppen nicht signifikant, wie die in den Tabellen 7.43 und 7.44 dargestellten Ergebnisse der entsprechenden Varianzanalyse bzw. die deskriptiven Daten zeigen.



Tabelle 7.43: Ergebnisse der univariaten Varianzanalysen bzgl. **BDI** und **STAI** (*BDI=Beck-Depressionsinventar; STAI-ST=State-Trait-Axiety-Inventory-State-Angst; STAI-TR=State-Trait-Axiety-Inventory-Trait-Angst; QS=Quadratsummen; df=Freiheitsgrade; MS=Mean Square; F=Wert der F-Statistik; p=Signifikanzniveau*)

			QS	df	MS	F	p
<b>BDI</b>	Summenwert	Gruppe	115,707	2	75,853	0,632	.535
		Fehler	8646,240	72	120,087		
<b>STAI</b>	STAI_ST	Gruppe	367,280	2	183,640	1,466	.238
		Fehler	9017,440	72	125,242		
	STAI_TR	Gruppe	120,080	2	60,040	0,404	.669
		Fehler	10697,920	72	148,582		

Tabelle 7.44: Beschreibung der Ergebnisse der klinischen Stichproben im **BDI** und **STAI** (*BDI=Beck-Depressionsinventar; STAI-ST=State-Trait-Axiety-Inventory-State-Angst; STAI-TR=State-Trait-Axiety-Inventory-Trait-Angst ; Mean=Mittelwert; SD=Standardabweichung; SEM=Standardmessfehler*)

			Mean	Min	Max	SD	SEM
<b>BDI</b>	Summenwert	Cannabis	14,88	4	43	11,200	2,240
		Schizophrenie	13,28	0	44	10,122	2,024
		Komorbidität	16,76	1	40	11,505	2,301
<b>STAI</b>	STAI_ST	Cannabis	41,56	25	69	10,970	2,194
		Schizophrenie	45,12	24	73	12,238	2,448
		Komorbidität	46,88	31	65	10,277	2,055
	STAI_TR	Cannabis	49,36	27	70	12,076	2,415
		Schizophrenie	47,00	22	80	13,279	2,656
		Komorbidität	46,44	29	64	11,117	2,223

In den bzgl. Angst und Depressivität entsprechenden **Fremdbeurteilungsverfahren HAMD** und **HAMA** fanden sich demgegenüber signifikante Unterschiede zwischen den drei klinischen Probandengruppen, wie den Tabellen 7.45 und 7.46 mit den Ergebnissen der Varianzanalyse und den deskriptiven Daten zu entnehmen ist. Dabei stellte sich auch die erwartete Reihenfolge zwischen den Gruppen ein, d.h. Schizophrene wurden als depressiver und ängstlicher eingeschätzt als cannabisabhängige und komorbide Probanden. Auch die komorbiden Probanden wurden zwar als ängstlicher und depressiver als die Cannabisabhängigen eingeschätzt, allerdings verfehlten die entsprechenden durchgeführten Kontrast-t-Tests bei beiden Verfahren nur knapp das Signifikanzniveau von 0,05, wie die in Tabelle 7.47 enthaltenen Ergebnisse der durchgeführten Kontrast-t-Tests zeigen.

Tabelle 7.45: Ergebnisse der univariaten Varianzanalysen bzgl. **HAMD** und **HAMA** (*HAMD=Hamilton Depression-Skala; HAMA=Hamilton Angst Skala; QS=Quadratsummen; df=Freiheitsgrade; MS=Mean Square; F=Wert der F- Statistik; p=Signifikanzniveau*)

			QS	df	MS	F	p
<b>HAMD</b>	Summenwert	Gruppe	1018,107	2	509,053	6,017	<b>.004</b>
		Fehler	6091,040	72	84,598		
<b>HAMA</b>	Summenwert	Gruppe	1339,627	2	669,813	13,047	<b>&lt; .001</b>
		Fehler	3696,320	72	51,338		

Tabelle 7.46: Beschreibung der Ergebnisse der klinischen Stichproben im **HAMD** und **HAMA** (*HAMD=Hamilton Depression-Skala; SW=Summenwert; HAMA=Hamilton Angst Skala; Ges.=Gesamtwert Mean=Mittelwert; SD=Standardabweichung; SEM=Standard messfehler*)

		Mean	Min	Max	SD	SEM
<b>HAMD</b> (SW)	Cannabis	7,92	0	24	6,576	1,315
	Schizophrenie	16,92	2	30	10,436	2,087
	Komorbidität	11,84	0	31	10,082	2,016
<b>HAMA</b> (Ges)	Cannabis	6,80	2	16	3,862	0,772
	Schizophrenie	16,96	1	28	7,700	1,540
	Komorbidität	10,16	0	29	8,933	1,787

Tabelle 7.47: Ergebnisse der Kontrast-t-Tests für die **Variablen HAMD** und **HAMA** (*t*=Wert der *t*-Statistik; *df*=Freiheitsgrade; *p*=Signifikanzniveau; Hinweis:größere Werte bedeuten mehr Psychopathologie bzw. stärkere Merkmalsausprägung)

		t	df	p (einseitig)
<b>Kontraste</b>				
<b>HAMD</b>	Cannabis < Schizophrenie	-3,460	72	<b>&lt;.001</b>
	Cannabis < Komorbidität	-1,507	72	.068
	Komorbidität < Schizophrenie	-1,953	72	<b>.028</b>
<b>HAMA</b>	Cannabis < Schizophrenie	-5,013	72	<b>&lt;.001</b>
	Cannabis < Komorbidität	-1,658	72	.051
	Komorbidität < Schizophrenie	-3,355	72	<b>&lt;.001</b>

Betrachtet man Depressivität und Ängstlichkeit - wie im Kap. 7.1 erwähnt - nicht nur als abhängige, sondern auch Kontrollvariable, muss als Ergebnis festgehalten werden, dass die unterschiedliche Merkmalsausprägung in der Gruppen bei der Interpretation der Leistungsunterschiede zwischen den Gruppen in dem Sinne beachtet werden muss, dass bei diesen ein möglicher Einfluss dieser affektiven Variablen auf das Leistungsverhalten nicht auszuschließen ist.

Bei den psychosespezifischen Merkmalsausprägungen wurden erheblich stärkere psychopathologische Merkmalsausprägungen bei den schizophrenen Probanden im Vergleich zu den cannabisabhängigen und komorbiden Patienten erwartet. In der Tat fanden sich in den psychosespezifischen Verfahren **PANNS**, **SANS** und **SANS** sowie den entsprechend aggregierten Teilen des **AMDP-Systems** durchgehend signifikante Unterschiede zwischen den drei klinischen Probandengruppen, wie die in der Tabelle 7.48 enthaltenen Ergebnisse der Varianzanalyse verdeutlichen.

Tabelle 7.48: Ergebnisse der univariaten Varianzanalysen bzgl. zentraler Scores der psychosespezifischen psychopathologischen Erhebungsinstrumente **PANNS**, **SANS**, **SAPS** und **AMDP-System** (*amdp\_Wahn=Wahnsymptome=Mittelwert der AMSP-Items 33-46; amdp\_Sinn=Sinnes-täuschungen =Mittelwert der AMDP-Items 47-52; amdp\_Ich=Ichstörungen=Mittelwert der AMDP-Items 53-58; PannsP=Positive Scale der PANNS; PannsN=Negative Scale der PANNS; QS=Quadratsummen; df=Freiheitsgrade; MS=Mean Square; F=Wert der F- Statistik; p=Signifikanzniveau*)

			QS	df	MS	F	p
<b>AMDP</b>	<b>_Wahn</b>	Gruppe	4,756	2	2,378	18,135	< . <b>.001</b>
		Fehler	9,442	72	0,131		
	<b>_Sinn</b>	Gruppe	3,334	2	1,667	10,423	< . <b>.001</b>
		Fehler	11,516	72	0,160		
	<b>_Ich</b>	Gruppe	4,807	2	2,403	5,208	. <b>.008</b>
		Fehler	30968,625	72	430,120		
<b>PANNS</b>	<b>PannsP</b>	Gruppe	2834,587	2	1417,293	45,121	< . <b>.001</b>
		Fehler	2261,600	72	31,411		
	<b>PannsN</b>	Gruppe	3380,027	2	1690,013	32,332	< . <b>.001</b>
		Fehler	1,301	72	0,018		
<b>SANS</b>	<b>Gesamtskalenwert</b>	Gruppe	33804,507	2	16902,253	67,507	< . <b>.001</b>
		Fehler	18027,280	72	250,379		
<b>SAPS</b>	<b>Summe Subskalenwerte</b>	Gruppe	23343,920	2	11671,960	39,976	< . <b>.001</b>
		Fehler	21022,000	72	291,972		
		Fehler	8646,240	72	120,087		

Die zur Prüfung der Rangfolge der Ratings für die drei klinischen Probandengruppen durchgeführten Kontrast-t-Tests erbrachten die erwartete Reihenfolge (siehe Tabellen 7.50

und 7.52). Wie auch die Tabellen 7.49 und 7.51 mit den deskriptiven Daten zeigen, kann demnach davon ausgegangen werden, dass die schizophrenen Probanden durchgehend die stärkste Ausprägung in den Scores mit signifikantem Unterschied zwischen den Gruppen aufwiesen und somit wesentlich ausgeprägtere psychotische Symptome als die Gruppe der Cannabisabhängigen aufwiesen. Im Vergleich zur Gruppe der komorbiden Probanden gilt dies wie erwartet nur teilweise, d.h. in einer Reihe psychosespezifischer psychopathologischer Ratings zeigte sich keine signifikante Differenz zwischen den komorbiden und schizophrenen Probanden. Die komorbiden Probanden zeigten wiederum in allen psychosespezifischen psychopathologischen Ratings deutlich stärkere Ausprägungen als die Cannabisabhängigen.

Tabelle 7.49: Beschreibung der Ergebnisse der klinischen Stichproben in der **Skala P der PANNS**  
(*Mean=Mittelwert; SD=Standardabweichung; SEM=Standardmessfehler*)

Gruppe	Mean	Min	Max	SD	SEM
Cannabis	0,9600	0,00	9,00	2,16949	0,43390
Schizophrenie	15,4000	0,00	30,00	7,58837	1,51767
Komorbidität	11,8800	0,00	21,00	5,65184	1,13037

Tabelle 7.50: Ergebnisse der Kontrast-t-Tests für die **Variable 'Skala P der PANNS'** (*t=Wert der t-Statistik; df=Freiheitsgrade; p=Signifikanzniveau; Hinweis:Höhere Werte bedeuten mehr Psychopathologie bzw. stärkere Merkmalsausprägung*)

	t	df	p (einseitig)
<b>Kontraste</b>			
Cannabis < Schizophrenie	-9,109	72	< .001
Cannabis < Komorbidität	-6,889	72	< .001
Komorbidität < Schizophrenie	-2,221	72	.015

Tabelle 7.51: Beschreibung der Ergebnisse der klinischen Stichproben in der **Skala N der PANNS**  
(*Mean=Mittelwert; SD=Standardabweichung; SEM=Standardmessfehler*)

Gruppe	Mean	Min	Max	SD	SEM
Cannabis	1,0800	0,00	8,00	2,39653	0,47931
Schizophrenie	17,4800	0,00	33,00	9.87040	1,97410
Komorbidität	10,3200	0,00	27,00	7,32416	1,46483

Tabelle 7.52: Ergebnisse der Kontrast-t-Tests für die **Variable 'Skala N der PANNS'** (*t=Wert der t-Statistik; df=Freiheitsgrade; p=Signifikanzniveau; Hinweis:Höhere Werte bedeuten mehr Psychopathologie bzw. stärkere Merkmalsausprägung*)

	t	df	p (einseitig)
<b>Kontraste</b>			
Cannabis < Schizophrenie	-8,020	72	< .001
Cannabis < Komorbidität	-4,519	72	< .001
Komorbidität < Schizophrenie	-3,501	72	.015

Eine fehlende Differenz zwischen den Gruppen 'Schizophrenie' und 'Komorbidität' zeigte sich vor allem bei den psychosespezifischen Ratings des AMDP-Systems, d.h. in den aggregierten Scores zu Wahnsymptomen, Wahrnehmungs- und Ichstörungen (amdp\_Wahn; amdp\_Sinn; amdp\_Ich). Als beispielhaftes Ergebnis werden die deskriptiven Daten und der entsprechende Kontrast-t-Test für 'amdp\_Wahn' aufgeführt (*siehe Tabellen 7.53 und 7.54*).

Tabelle 7.53: Beschreibung der Ergebnisse der klinischen Stichproben in dem **Score 'amdp\_Wahn' des AMDP-Ratings** (*Mean=Mittelwert; SD=Standardabweichung; SEM=Standardmessfehler*)

Gruppe	Mean	Min	Max	SD	SEM
Cannabis	0,0029	0,00	0,07	0,01429	0,00286
Schizophrenie	0,5800	0,00	2,14	0,53861	0,10772
Komorbidität	0,4800	0,00	1,14	0,32111	0,06422

Tabelle 7.54: Ergebnisse der Kontrast-t-Tests für die '**amdp\_Wahn**' des **AMDP-Ratings** (*t*=Wert der *t*-Statistik; *df*=Freiheitsgrade; *p*=Signifikanzniveau; Hinweis: Höhere Werte bedeuten mehr Psychopathologie bzw. stärkere Merkmalsausprägung)

	t	df	p (einseitig)
<b>Kontraste</b>			
Cannabis < Schizophrenie	-5,635	72	< .001
Cannabis < Komorbidität	-4,658	72	< .001
Komorbidität < Schizophrenie	-0,797	72	.166

Zusammengefasst kann als Ergebnis festgehalten werden, dass wie vorhergesagt und naheliegend die klinische Probandengruppe 'Schizophrenie' wesentlich stärkere Merkmalsausprägungen in den psychosespezifischen und auch den meisten sonstigen psychopathologischen Maßen aufwies als die Gruppen 'Cannabisabhängigkeit' und 'Komorbidität'. Auch die Gruppe der komorbiden Probanden zeigte eine ausgeprägtere psychosespezifische Psychopathologie bzw. Symptomatik als die Gruppe 'Cannabisabhängigkeit'. Ein uneinheitliches Bild ergibt sich für den Vergleich der Gruppen 'Schizophrenie' und 'Komorbidität', die sich in einer Reihe psychospezifischer Ratings nicht voneinander abgrenzen lassen.

### 8.2.3 Diskriminanzanalyse mit psychopathologischen Scores

Zur Prüfung der Frage, ob sich die Gruppen der Cannabisabhängigen und Schizophrenen mittels der Merkmalsausprägungen in den relevanten psychopathologischen Parametern signifikant voneinander trennen lassen, wurde mit jeweils mit den **Skalen P und N der PANNS** und den aggregierten Scores für **Wahnsymptome und Ichstörungen des AMDP-Systems** (amdp\_Wahn und amdp\_Ich), in denen die Gruppen 'Cannabis' und 'Schizophrenie' signifikante Unterschiede in den Ratings zeigten, eine Diskriminanzanalyse über beide Probandengruppen durchgeführt.

Die gewonnene Diskriminanzfunktion bei Verwendung der **Skalen P und N der PANNS** erwies sich als signifikant, wie ein  $\chi^2$ -Test mit dem im Rahmen der Diskriminanzanalyse errechneten Wilks'  $\lambda$  zeigt (siehe Tabelle 7.55):

Tabelle 7.55:  $\chi^2$ -Test mit Wilks'  $\lambda$  für Diskriminanzfunktion bei Verwendung der **Skalen P und N der PANNS**  
(Wilks'  $\lambda$ =inverses Gütemaß der Diskriminanzfunktion; df=Freiheitsgrade; p=Signifikanzniveau)

Wilks' $\lambda$	$\chi^2$	df	p
0,267	62,122	2	<.001

Das signifikante Ergebnis bedeutet, dass sich die beiden Gruppen 'Cannabis' und 'Schizophrenie' in beiden Scores signifikant unterscheiden bzw. mit Hilfe der entsprechenden Diskriminanzfunktion (s.u.) trennen lassen.

Für die Koeffizienten bzw. Gewichte und die Konstante der Diskriminanzfunktion wurden folgende Werte errechnet (siehe Tabelle 7.56):

Tabelle 7.56: (unstandardisierte) Koeffizienten der Diskriminanzfunktion

<b>PANNS_P</b>	0,129
<b>PANNS_N</b>	0,085
Konstante	-1,840

Als **Diskriminanzfunktion ( $D_{\text{PANNS P+N}}$ )** für die Zuordnung der Probanden ergibt sich damit:

$$D_{(\text{PANNS P+N})} = -1,840 + (\text{PANNS\_P-Wert}_{/V_P} \times 0,129) + (\text{PANNS\_N-Wert}_{/V_P} \times 0,085)$$

Setzt man die Mittelwerte der beiden Testscores für die Gruppen 'Cannabis' und 'Schizophrenie' in die Formel der Diskriminanzfunktion mit den errechneten Gewichten und der Konstante ein, ergeben sich für die Gruppen jeweils die **Gruppen-Zentroiden** von

'Cannabis'	-1,625	und
'Schizophrenie'	1,625	

bei einem **kritischen Wert** von 0.

Für die Zuordnung bzw. Klassifikation der Probanden zu einer der beiden Störungsgruppen wurde für jede Person der Wert der Diskriminanzfunktion ermittelt, mit dem kritischen Wert verglichen und so die vorhergesagte Gruppe festgestellt. Die Klassifikationsergebnisse sind in Tabelle 7.57 dargestellt.



Tabelle 7.57: Klassifikationsergebnisse für die Gruppen 'Cannabis' und 'Schizophrenie' aufgrund der Diskriminanzfunktion bzw. Diskriminanzanalyse mit den Scores **PANNS\_P** und **PANNS\_N**

		Vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit		
	Gruppe	Cannabis	Schizophrenie	Total
<b>ursprüngliche Gruppenzugehörigkeit</b>	Cannabis	25(100%)	0(0%)	25(100%)
	Schizophrenie	3(12%)	22(88%)	25(100%)

Der Tabelle ist zu entnehmen, dass 94 % der Fälle korrekt klassifiziert wurden.

Abbildung 7.10 veranschaulicht die Trennung der Gruppen graphisch.

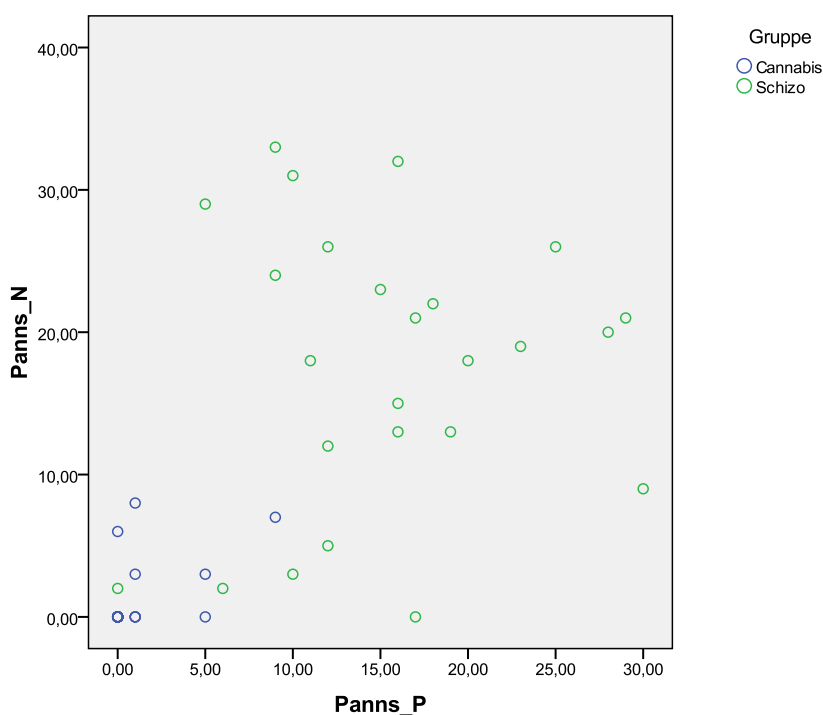


Abbildung 7.10: Graphische Darstellung der Gruppenzuordnung aufgrund der **Skalen P und N der PANNS**

Eine Zuordnung der komorbiden Probanden aufgrund der gefundenen Diskriminanzfunktion erbrachte das Ergebnis, dass von den 25 komorbiden Probanden aufgrund der Skalen P und N der PANNS 17 bzw. 68 % der Störung Schizophrenie und 8 bzw. 32 % der Störung Cannabisabhängigkeit zuzuordnen sind.

Die gewonnene Diskriminanzfunktion bei Verwendung der aggregierten Scores **amdp-Wahn und amdp\_Ich des AMDP-Systems** erwies sich ebenfalls als signifikant, wie der  $\chi^2$ -Test mit dem im Rahmen der Diskriminanzanalyse errechneten Wilks'  $\lambda$  zeigt (siehe Tabelle 7.58):

Tabelle 7.58:  $\chi^2$ -Test mit Wilks'  $\lambda$  für Diskriminanzfunktion bei Verwendung der aggregierten Scores **amdp\_Wahn und amdp\_Ich des AMDP-Systems** (Wilks'  $\lambda$ =inverses Gütemaß der Diskriminanzfunktion; df=Freiheitsgrade; p=Signifikanzniveau)

Wilks' $\lambda$	$\chi^2$	df	p
0,571	25,755	2	<.001

Das signifikante Ergebnis bedeutet, dass sich die beiden Gruppen 'Cannabis' und 'Schizophrenie' in den beiden Scores ebenfalls signifikant unterscheiden bzw. mit Hilfe der entsprechenden Diskriminanzfunktion (siehe unten) trennen lassen.

Für die Koeffizienten bzw. Gewichte und die Konstante der Diskriminanzfunktion wurden folgende Werte errechnet (siehe Tabelle 7.59):

Tabelle 7.59: (unstandardisierte) Koeffizienten der Diskriminanzfunktion

<b>amdp_Wahn</b>	1,813
<b>amdp_Ich</b>	1,046
Konstante	-,885

Als **Diskriminanzfunktion** ( $D_{\text{amdp\_Wahn/-Ich}}$ ) für die Zuordnung der Probanden ergibt sich damit:

$$D_{(\text{amdp\_Wahn/-Ich})} = -,885 + (\text{amdp\_Wahn-Wert}_{VP} \times 1,813) + (\text{amdp\_Ich-Wert}_{VP} \times 1,046)$$

Setzt man die Mittelwerte der beiden Testscores für die Gruppen 'Cannabis' und 'Schizophrenie' in die Formel der Diskriminanzfunktion mit den errechneten Gewichten und der Konstante ein, ergeben sich für die Gruppen jeweils die **Gruppen-Zentroiden** von

'Cannabis'	-0,831	und
'Schizophrenie'	0,866	

bei einem **kritischen Wert** von 0,0175.

Für die Zuordnung bzw. Klassifikation der Probanden zu einer der beiden Störungsgruppen wurde für jede Person der Wert der Diskriminanzfunktion ermittelt, mit dem kritischen Wert

verglichen und so die vorhergesagte Gruppe festgestellt. Die Klassifikationsergebnisse sind in Tabelle 7.60 dargestellt.

Tabelle 7.60: Klassifikationsergebnisse für die Gruppen 'Cannabis' und 'Schizophrenie' aufgrund der Diskriminanzfunktion bzw. Diskriminanzanalyse mit den Scores **amdp\_P** und **amdp\_N**

		Vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit		
	Gruppe	Cannabis	Schizophrenie	Total
<b>ursprüngliche Gruppen- zugehörigkeit</b>	Cannabis	25(100%)	0(0%)	25(100%)
	Schizophrenie	8(33,3%)	16(66,7%)	25(100%)

Der Tabelle ist zu entnehmen, dass 83,7 % der Fälle korrekt klassifiziert wurden.

Abbildung 7.11 veranschaulicht die Trennung der Gruppen graphisch.

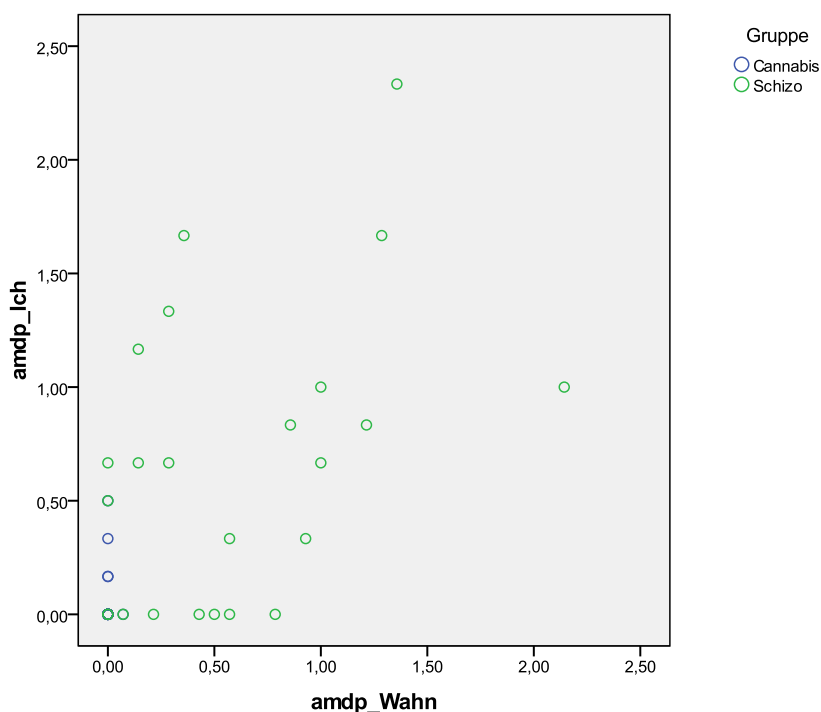


Abbildung 7.11: Graphische Darstellung der Gruppenzuordnung aufgrund der Scores **amdp\_Wahn** und **amdp\_Ich**

Eine Zuordnung der komorbiden Probanden aufgrund der gefundenen Diskriminanzfunktion erbrachte das Ergebnis, dass von den 25 komorbiden Probanden aufgrund der Scores

amdp\_Wahn und amdp\_Ich des AMDP-Systems 16 bzw. 64 % der Störung Schizophrenie und 9 bzw. 36 % der Störung Cannabisabhängigkeit zuzuordnen sind.

#### **8.2.4 Einfluss der Variablen 'Ausmaß des Cannabiskonsums' und 'Subjektives Wohlbefinden unter Neuroleptikabehandlung'**

Dem Bereich der Psychopathologie sind zwei Fragebogenverfahren zuzurechnen, und zwar der **CUDIT**, in dem es um das Ausmaß und bestimmte Folgen des Cannabiskonsums geht (*siehe Kap. 7.3.10*), sowie das Verfahren **SWN-K**, bei dem das subjektive Erleben unter Neuroleptikabehandlung im Mittelpunkt steht (*siehe Kap. 7.3.11*). Bei beiden Instrumenten sind Unterschiede zwischen den Gruppen, für die das Verfahren jeweils relevant ist, von Interesse.

Beim Ausmaß des Cannabiskonsums wird erwartet, dass die Gruppe der Cannabisabhängigen einen vom Ausmaß und gewissen Konsequenzen des Konsums, wie sie im CUDIT erfragt werden, schwereren Konsum als die komorbiden Probanden betreiben, da zu der letztgenannten Gruppe auch schizophrene Patienten mit z.T. eher geringerem Cannabisproblem gehören dürften. Die entsprechend durchgeführten t-Tests über die einzelnen CUDIT-Items erbrachten Unterschiede bei der Häufigkeit des Konsums, d.h. Cannabisabhängige gaben an, häufiger als die komorbiden Probanden in den letzten 6 Monaten konsumiert zu haben (CUDIT\_01), waren häufiger als 6 Stunden am Tag 'bekifft' (CUDIT\_2) und hatten häufiger der Eindruck, mit dem Cannabiskonsum nicht mehr aufhören zu können (CUDIT\_4). Darüber hinaus gaben Cannabisabhängige häufiger Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen aufgrund des Cannabiskonsums an (CUDIT\_08). Bei den anderen Items des CUDIT, in denen u.a. nach Gewissensbissen, der Unfähigkeit, alltägliche Erwartungen zu erfüllen und dem Einsatz von Cannabis als 'eye opener' (analog zum AUDIT-Fragebogen oder den 'CAGE'-Items, *siehe Kap. 7.3.10*) gefragt wird, zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen, d.h. Cannabisabhängige zeigten keine größeren Merkmalsausprägungen als die komorbiden Probanden. Bei den Probanden aus der Gruppe 'Schizophrenie' war Cannabiskonsum per Zuordnungsregel ausgeschlossen (*siehe Kap. 7.2*). Die Ergebnisse der t-Tests und die dazugehörigen deskriptiven Daten sind Tabelle 7.61 zu entnehmen.

Tabelle 7.61: Deskriptive Statistik und t-Tests für Variablen des **CUDIT** für die beiden Gruppen 'Cannabis-abhängigkeit' (=Cannabis) und 'Komorbidität' (*Mean=Mittelwert; SD=Standardabweichung; SEM=Standardmessfehler; t=Wert der t-Statistik; df=Freiheitsgrade; p=Signifikanzniveau; Hinweis: höhere Werte bedeuten stärkere Intensität des Cannabiskonsums und seiner Folgen* )

		Mean	Min	Max	SD	SEM	N	t	df	p (zwei-seitig)
<b>CUDIT_1</b>	Cannabis	4,84	3	5	0,473	0,095	25	-4,070	49	<b>&lt;.001</b>
	Komorbidität	3,42	1	5	1,677	0,329	26			
<b>CUDIT_3</b>	Cannabis	4,44	1	5	0,961	0,192	25	-2,113	48	<b>.040</b>
	Komorbidität	3,68	1	5	1,520	0,304	25			
<b>CUDIT_4</b>	Cannabis	3,88	1	5	1,513	0,309	24	-1,920	48	<b>.061</b>
	Komorbidität	2,96	1	5	1,822	0,357	26			
<b>CUDIT_8</b>	Cannabis	3,95	1	5	1,397	0,298	22	-2,850	45	<b>.007</b>
	Komorbidität	2,60	1	5	1,803	0,361	25			

Beim subjektiven Erleben unter Neuroleptikaeinfluss ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Probanden der Gruppen 'Komorbidität' und 'Schizophrenie', die aktuell mit Neuroleptika behandelt wurden. Ein Einfluss unterschiedlichen Befindens unter Neuroleptika auf psychopathologische oder neuropsychologische Leistungsmaße scheint also nicht vorzuliegen. Tabelle 7.62 zeigt das Ergebnis des durchgeführten t-Tests und die entsprechenden deskriptiven Daten.

Tabelle 7.62: Deskriptive Statistik und t-Test für den **SWN-K-Gesamtscore** für die beiden Gruppen 'Schizophrenie' und 'Komorbidität' (*Mean=Mittelwert; SD=Standardabweichung; SEM=Standardmessfehler; t=Wert der t-Statistik; df=Freiheitsgrade; p=Signifikanzniveau; Hinweis: niedriger Wert bedeutet negativere Befindlichkeit unter Neuroleptika*)

	Mean	Min	Max	SD	SEM	N	t	df	p (zwei-seitig)
Schizophrenie	9,0000	-20,00	40,00	15,09391	3,08103	24	-0,755	40	.455
Komorbidität	5,2222	-28,00	30,00	17,24753	4,06528	18			

### 8.3 Vergleich der Klassifikation der Gruppe 'Komorbidität' mit Hilfe neuropsychologischer Leistungsdaten vs. psychopathologischer Merkmalsausprägungen

Um die geäußerte Hypothese zu überprüfen, dass neuropsychologische Untersuchungsverfahren einen zusätzlichen Beitrag in der Differenzialdiagnostik cannabisassoziierter Psychosen leisten können, wurde zunächst die Güte der Klassifikation der Probandengruppen 'Cannabis' und 'Schizophrenie' aufgrund der jeweiligen Diskriminanzanalyse auf der Grundlage neuropsychologischer vs. psychopathologischer Datenerhebung verglichen. Die Güte der Klassifikation wurde dabei danach beurteilt, wie gut sich die schizophrenen und cannabisabhängigen Probanden ihrer Gruppe aufgrund der psychopathologischen vs. neuropsychologischen Untersuchungsergebnisse richtig zuordnen lassen bzw. wie viele Fehler bei der jeweiligen Zuordnung festzustellen sind.

Anschließend wurde überprüft, ob die Klassifikationen der einzelnen Probanden in den verschiedenen Klassifikationen unterschiedlich sind oder übereinstimmen, woraufhin explorativ nach Unterschieden der von den verschiedenen Verfahren unterschiedlich klassifizierten komorbiden Probanden gesucht wurde.

Vergleicht man Gütekriterien bzw. den Prozentsatz der falschen Zuordnungen der Probanden der Gruppen 'Cannabis' und 'Schizophrenie' aufgrund der unterschiedlichen Diskriminanzanalysen, so ergibt sich die beste Trennung der genannten Gruppen durch die Verwendung der **Skalen P und N der PANNS** mit einer deutlich geringeren Fehlerquote im Vergleich zur Verwendung der Scores **amdp\_Wahn und amdp\_Ich des AMDP-Systems** und der neuropsychologischen Scores **KL des d2 und Interferenzscore des FWIT**, wie aus Tabelle 7.63 ersichtlich ist.

Tabelle 7.63: Vergleich der Gütekriterien bzw. Parameter der Diskriminanzanalysen unter Verwendung neuropsychologischer und psychopathologischer Untersuchungsinstrumente (*Wilks'  $\lambda$ =inverses Gütemaß der Diskriminanzfunktion; df=Freiheitsgrade; p=Signifikanzniveau*)

	Eigenwert	Wilks' $\lambda$	$\chi^2$	df	p	% falsche Zuordnungen
Verfahren						
<b>d2/FWIT</b>	0,697	0,589	24,849	2	<b>&lt;.001</b>	18
<b>PANNS P + N</b>	2,750	0,267	62,122	2	<b>&lt;.001</b>	6
<b>amdp_Wahn + amdp_Ich</b>	0,750	0,571	25,755	2	<b>&lt;.001</b>	16,3

Dieses Ergebnis bestätigt die Hypothese (*siehe Kap. 6*), dass mit Hilfe psychosespezifischer psychopathologischer Erhebungsinstrumente eine Trennung der cannabisabhängigen und schizophrenen Probanden mindestens genauso gut möglich ist wie mit Hilfe neuropsychologischer Verfahren. Mit der PANNS ist dies sogar deutlich besser möglich. Hier nicht im Detail referierte weitere Diskriminanzanalysen, in denen die verschiedenen Instrumente miteinander kombiniert wurden, erbrachte keine Verbesserung des Prozentsatzes der richtigen Zuordnungen unter Hinzunahme neuropsychologischer Instrumente.

Die Tatsache, dass mit Hilfe der PANNS die beste Trennung der cannabisabhängigen und schizophrenen Probanden möglich ist, bedeutet aber nicht, dass auch die komorbiden Probanden am besten klassifiziert werden, sondern d.h. zunächst nur, dass sich die reinen Patientengruppen aufgrund ihrer definierenden Merkmale gut zuordnen lassen, was nicht verwundert, da es genau die Information ist, die für die Klassifikation der Patienten durch die klinische Diagnostik genutzt wurde.

Weiterhin bedeutet die Tatsache, dass die neuropsychologischen Instrumente keinen zusätzlichen Beitrag für die Klassifikation der 'reinen' Patienten leisten, nicht dass es sich bei den komorbiden Probanden genauso verhält. Da der 'wahre' Wert der Gruppenzugehörigkeit bei den komorbiden Probanden nicht ermittelt werden kann, kann auch nicht festgestellt werden, welche der beiden Untersuchungsformen (psychopathologische vs. neuropsychologische Verfahren) die bessere Zuordnung erlaubt. Vielmehr kann nur überprüft werden, ob beide Verfahren zur **gleichen** Zuordnung kommen oder **unterschiedlich klassifizieren**, also entweder redundant sind oder aber sich ergänzende Informationen zur Klassifikation erbringen.

Um dies zu überprüfen, wurde der Prozentsatz der divergenten Klassifikationen bei Verwendung der unterschiedlichen Verfahren ermittelt, Tabelle 7.64 enthält als Beispiel die verschiedenen Klassifikationsmöglichkeiten beim Vergleich der neuropsychologischen Verfahren mit der PANNS.

Tabelle 7.64: Möglichkeiten der unterschiedlichen Klassifikationen durch Diskriminanzanalysen beim Vergleich von zwei unterschiedlichen Erhebungsverfahren

		Psychopathologie PANNS	
		Cannabis	Schizophrenie
<b>neuropsychologische Verfahren d2/FWIT</b>	Cannabis	Fall 1	Fall 2
	Schizophrenie	Fall 3	Fall 4

Die 'Fälle' in den Zellen von Tabelle 7.64 bezeichnen die verschiedenen Möglichkeiten der Klassifikationen, die Zellen 2 und 3 stellen die Fälle mit unterschiedlicher Klassifikation dar, die Zelle 1 und 4 die mit gleicher Zuordnung. Entsprechend dieser Aufteilung wurden die Zuordnungen jeweils von zwei der durchgeführten Diskriminanzanalysen überprüft und den Zellen von 1 - 4 zugeordnet. Die drei Vergleiche sind den Tabellen 7.65, 7.66 und 7.67 zu entnehmen.

Tabelle 7.65: Vergleich der Klassifikationen der komorbiden Probanden durch Diskriminanzanalysen bei Verwendung der Skalen der **PANNS** und der Scores **KL des d2 und Interferenzscore des FWIT**

		<b>Psychopathologie PANNS</b>		
		Cannabis	Schizophrenie	Total
<b>neuropsychologische Verfahren d2/FWIT</b>	Cannabis	<b>2</b>	<b>7</b>	9
	Schizophrenie	<b>6</b>	<b>10</b>	16
	Total	8	17	25

Tabelle 7.66: Vergleich der Klassifikationen der komorbiden Probanden durch Diskriminanzanalysen bei Verwendung der Skalen des **AMDP-Systems** und der Scores **KL des d2 und Interferenzscore des FWIT**

		<b>Psychopathologie AMDP</b>		
		Cannabis	Schizophrenie	Total
<b>neuropsychologische Verfahren d2/FWIT</b>	Cannabis	<b>2</b>	<b>7</b>	9
	Schizophrenie	<b>7</b>	<b>9</b>	16
	Total	9	16	25



Tabelle 7.67: Vergleich der Klassifikationen der komorbiden Probanden durch Diskriminanzanalysen bei Verwendung der Skalen des **AMDP-Systems** und der Skalen der **PANNS**

		<b>Psychopathologie PANNS</b>		
		Cannabis	Schizophrenie	Total
<b>Psychopathologie AMDP-System</b>	Cannabis	<b>5</b>	<b>4</b>	9
	Schizophrenie	<b>3</b>	<b>13</b>	16
	Total	8	17	25

Aus den Tabellen ist unmittelbar ersichtlich, dass es zu einem z.T. erheblichen Prozentsatz zu unterschiedlichen Klassifikationen durch die verschiedenen Diskriminanzanalysen kommt, wie Tabelle 7.68 zeigt.

Tabelle 7.68: Prozentualer Anteil der divergenten Klassifikationen der komorbiden Probanden bei Vergleichen der verschiedenen Diskriminanzanalysen (Berechnungsformel: (Fälle 2 + Fälle 3) /  $\Sigma$  alle Fälle x 100 ; Bezeichnung der Fälle siehe Tabelle 7.64)

Vergleiche des Diskriminanzanalysen	% der divergenten Klassifikationen
neuropsychologische Verfahren d2/FWIT / Psychopathologie PANNS	<b>52 %</b>
neuropsychologische Verfahren d2/FWIT / Psychopathologie AMDP	<b>56 %</b>
Psychopathologie AMDP / Psychopathologie PANNS	<b>28 %</b>

Insbesondere bei den Vergleichen mit der Diskriminanzanalyse auf der Grundlage neuropsychologischer Daten fanden sich also mehr als die Hälfte unterschiedliche Klassifikationen, was die Annahme einer ausgeprägten Inhomogenität der Gruppe der

komorbiden Probanden bestätigt. Diese Inhomogenität dürfte sich vornehmlich auf die Koinzidenz von neuropsychologischen Defiziten und psychopathologischer Symptomatik beziehen, wie dies bei den Störungen Cannabisabhängigkeit und Schizophrenie offensichtlich in störungsspezifischer Weise vorliegt (*siehe Kap. 2 und 3*).

Zur Überprüfung dieser Annahme wurden Korrelationen zwischen neuropsychologischen Leistungen und psychopathologischer Symptomatik in den Gruppen 'Schizophrenie' und 'Cannabis' mit denen in der Gruppe 'Komorbidität' verglichen. Der Tabelle 7.69 kann entnommen werden, dass sich in den Gruppen 'Cannabis' und 'Schizophrenie' im Wesentlichen eine signifikante inverse Korrelation zwischen der Negativ- und der Positivsymptomatik gemessen mit den Skalen N und P der PANNS sowie der SAPS und der Konzentrationsleistung (Score KL des d2) und eine signifikante positive Korrelation zwischen der psychosespezifischen Symptomatik und dem Interferenzscore des FWIT nachweisen lassen. Diese Zusammenhänge fanden sich in der Gruppe der komorbiden Probanden nicht, was als deutlicher Hinweis auf die Inhomogenität dieser Gruppe gewertet werden kann. D.h. es existieren wesentlich mehr komorbide Probanden im Vergleich zu den beiden anderen klinischen Gruppen, die eine deutliche psychosespezifische Symptomatik aufweisen, aber neuropsychologisch wenig beeinträchtigt sind, und solche, die eine eher geringe psychosespezifische Symptomatik aufweisen, aber neuropsychologisch deutliche Defizite aufweisen.

Tabelle 7.69: Korrelationen zwischen psychosespezifischen Ratings in den psychopathologischen Erhebungsverfahren PANNS und SAPS und den Scores der neuropsychologischen Untersuchungsinstrumente Konzentrationsleistung (KL) des d2 und Interferenzscore des FWIT

		N	d2 KL	Interferenzscore FWIT
PANNS_N	Cannabis + Schizophrenie	50	<b>-.609**</b>	<b>.290*</b>
	Komorbidität	25	-.128	.103
PANNS_P	Cannabis + Schizophrenie	50	<b>-.570**</b>	<b>.336*</b>
	Komorbidität	25	.194	.030
SAPS	Cannabis + Schizophrenie	50	<b>-.615**</b>	<b>.335*</b>
	Komorbidität	25	-.026	-.029

\*= signifikant auf 0,05-Niveau; \*\*= signifikant auf 0,01-Niveau

In der Folge dieser Ergebnisse wurden deskriptiv Vergleiche zwischen den unterschiedlich und den übereinstimmend klassifizierten Probanden angestellt und explorativ entsprechende Varianzanalysen gerechnet, die aber wegen der geringen Anzahl der Fälle pro Zelle nur einen groben Anhaltspunkt für Unterschiede bieten können bzw. hypothesengenerierenden Charakter haben. Die Vergleiche beziehen sich auf die Diskriminanzanalysen mit dem psychopathologischen Verfahren PANNS und den neuropsychologischen Instrumenten d2 und FWIT.

Festzustellen ist aufgrund der in Tabelle 7.70 enthaltenen Ergebnisse der explorativ durchgeführten Varianzanalysen, dass sich die unterschiedlich und übereinstimmend klassifizierten komorbiden Probanden in den verschiedenen psychopathologischen und neuropsychologischen Erhebungsverfahren signifikant voneinander unterscheiden, was als weiterer Hinweis auf die ausgeprägte Heterogenität dieser Gruppe gewertet werden kann. Bei Betrachtung der deskriptiven Daten in Tabelle 7.71 werden die enormen Unterschiede vor allem hinsichtlich der neuropsychologischen Leistungen deutlich.

Tabelle 7.70: Ergebnisse der (explorativen) univariaten Varianzanalysen bzgl. der Scores der neuropsychologischen Instrumente **d2** und **FWIT** sowie der Skalen P und N der **PANNS** bzgl. der unterschiedlichen Zuordnungsfälle ('Fälle') der komorbiden Probanden durch die Diskriminanzanalysen mittels PANNS und d2/FWIT (*PannsP=Positive Scale der PANNS; PannsN=Negative Scale der PANNS; QS=Quadratsummen; df=Freiheitsgrade; MS=Mean Square; F=Wert der F- Statistik; p=Signifikanzniveau*)

		QS	df	MS	F	p
<b>d2 KL</b>	Fälle	35185,052	3	11728,351	17,006	<b>&lt; .001</b>
	Fehler	14482,948	21	689,664		
<b>FWIT Interferenzscore</b>	Fälle	1824,770	3	608,257	2,414	<b>.048</b>
	Fehler	5292,340	21	252,016		
<b>PannsP</b>	Fälle	423,992	3	141,331	8,662	<b>&lt; .001</b>
	Fehler	342,648	21	16,317		
<b>PannsN</b>	Fälle	452,983	3	150,994	3,800	<b>.013</b>
	Fehler	834,457	21	39,736		

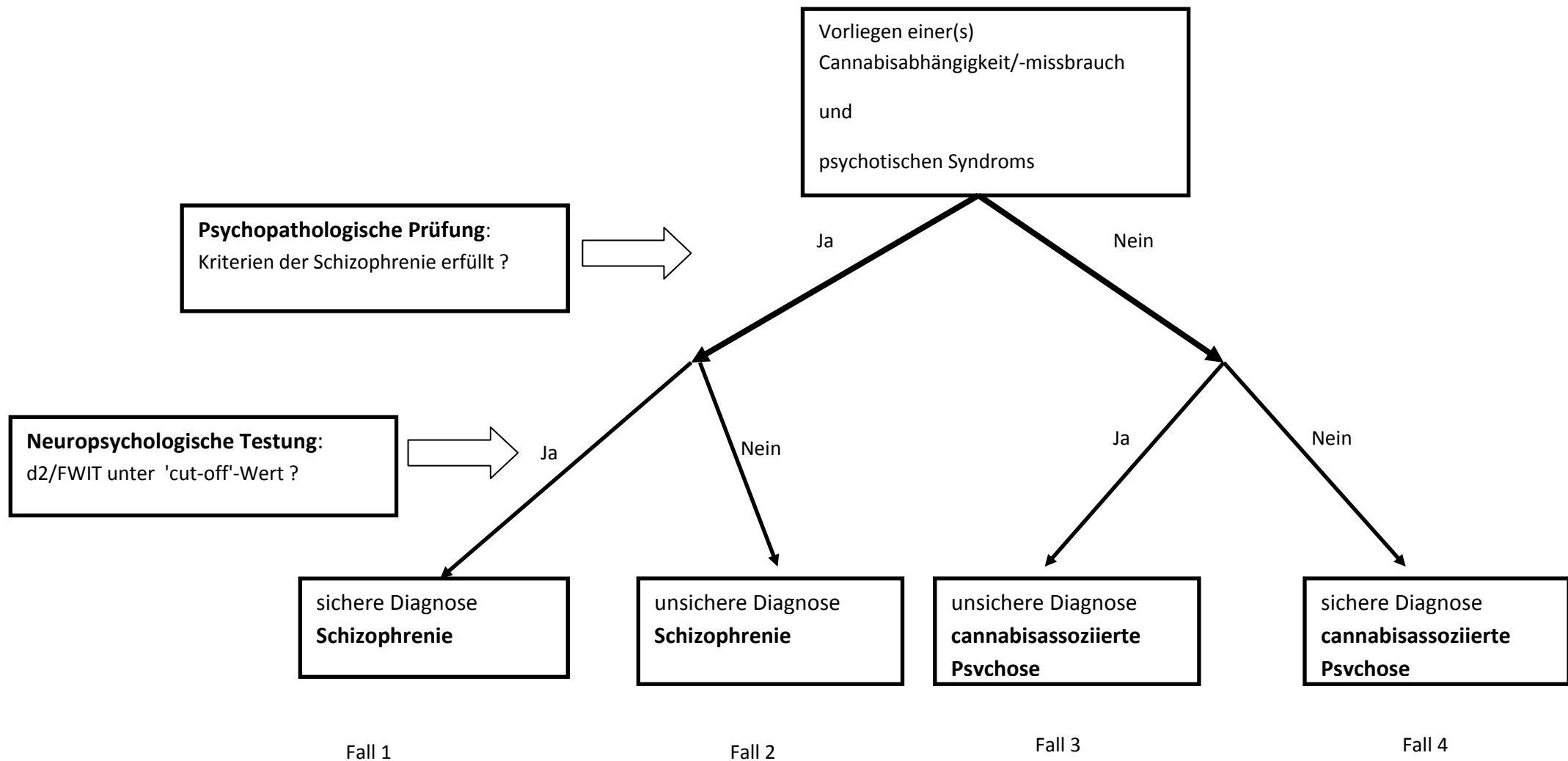
Tabelle 7.71: Deskriptive Daten der unterschiedlichen Zuordnungsfälle der komorbiden Probanden nach Klassifikation durch Diskriminanzanalyse mittels PANNS und d2/FWIT (*Mean=Mittelwert; SD=Standardabweichung; SEM=Standardmessfehler; die Fallnummern beziehen sich auf die Fälle unterschiedlicher Klassifikationen gemäß Tabelle 7.64*)

		N	Mean	Min	Max	SD	SEM
	Fall-Nr.						
<b>d2 KL</b>	1	2	200,00	198	202	2,828	2,000
	2	7	169,57	130	233	40,099	15,156
	3	6	91,17	67	113	18,280	7,463
	4	10	106,60	59	122	18,727	5,922
	Total	25	128,00	59	233	45,492	9,098
<b>FWIT Interferenzscore</b>	1	2	26,3750	26,25	26,50	0,17678	0,12500
	2	7	45,5000	27,50	84,00	19,37567	7,32332
	3	6	57,5833	45,50	73,50	11,39920	4,65370
	4	10	54,8000	28,50	73,00	16,29622	5,15332
	Total	25	50,5900	26,25	84,00	17,22052	3,44410
<b>PannsP</b>	1	2	3,5000	,00	7,00	4,94975	3,50000
	2	7	14,4286	8,00	20,00	4,54082	1,71627
	3	6	6,8333	2,00	14,00	4,07022	1,66166
	4	10	14,8800	8,00	21,00	3,52136	1,11355
	Total	25	11,8800	,00	21,00	5,65184	1,13037
<b>PannsN</b>	1	2	,0000	,00	,00	,0000	,0000
	2	7	12,8571	8,00	27,00	7,12808	2,69416
	3	6	6,0000	,00	15,00	5,79655	2,36643
	4	10	13,2000	4,00	23,00	6,33859	2,00444
	Total	25	10,3200	,00	27,00	7,32416	1,46483

Insgesamt lassen die hier referierten Befunde insbesondere zur Heterogenität der Gruppe der komorbiden Probanden und den unterschiedlichen Ergebnissen der Diskriminanzanalysen je

nach Untersuchungsinstrumenten eine zusätzlich zur psychopathologischen Exploration durchgeführte neuropsychologische Untersuchung mit dem d2 und FWIT in jedem Fall sinnvoll erscheinen. Die auf der Basis dieser Verfahren gefundene Diskriminanzfunktion erlaubt die Einordnung des Testergebnisses im Sinne eines Grenz- oder 'cut-off'-Wertes, der in Verbindung mit der psychopathologischen Untersuchung Einschätzungen bzgl. der Validität der diagnostischen Einordnungen erlaubt. Abbildung 7.12 stellt diesen Sachverhalt im Sinne einer Art Entscheidungsbaum dar.

Abbildung 7.12: 'Entscheidungsbaum' für die Differenzialdiagnostik bei Cannabismissbrauch/-abhängigkeit und Psychose (Fall 1-4 analog Tabelle 7.64; 'cut-off'-Wert = 0 bei Einsetzen in die Diskriminanzfunktion:  $D = -1,562 + (RW_{KL_{NP}} \times 0,021) + (FWIT \text{ Interferenzscore}_{NP} \times -0,012)$ )



Die Fälle 1 und 4 bzw. die entsprechenden diagnostischen Einschätzungen aus dem 'Entscheidungsbaum' aus Abbildung 7.12 führen aufgrund der einheitlichen Klassifizierung von psychopathologischen und neuropsychologischen Verfahren zu einer Diagnose mit hohem Sicherheitsgrad:

- **Fall 1** ist durch eine schizophreniespezifische Symptomatik und neuropsychologische Defizite gekennzeichnet, wie sie auch quantitativ für Schizophrene im Vergleich mit Cannabisabhängigen charakteristisch sind, d.h. die neuropsychologische Untersuchung bestätigt den psychopathologischen Verdacht bzw. Befund einer Schizophrenie, was der diagnostischen Einordnung ein größeres Maß an Sicherheit verleiht.
- Bei **Fall 4** liegt zwar eine psychotische Symptomatik vor, diese ist aber möglicherweise zu blande bzw. nicht so ausgeprägt oder nicht charakteristisch für eine schizophrene Psychose, so dass die ICD-10- bzw. DSM IV-Kriterien für die Schizophrenie nicht erfüllt sind und der Verdacht auf das Vorliegen einer cannabisassoziierten Psychose entsteht. Zudem liegen zumindest in quantitativer Hinsicht keine neuropsychologischen Defizite vor, die denen schizophrener Patienten vergleichbar wären, d.h. die neuropsychologische Untersuchung bestätigt die diagnostische Einordnung aufgrund der psychopathologischen Untersuchung, was mit hohem Maß an Sicherheit für das Vorliegen eines cannabisassoziierten psychotischen Syndroms spricht.

Die bei den Fällen 2 und 3 vorliegende uneinheitliche Klassifikation führt nach Ansicht des Autors dieser Studie zu ausgeprägter Unsicherheit bzgl. der diagnostischen Einschätzungen:

- Bei **Fall 2** sind in psychopathologischer Hinsicht die Kriterien für die Schizophrenie erfüllt, es fehlen aber ausgeprägte, für das Vorliegen einer Schizophrenie charakteristische neuropsychologische Defizite, d.h. das neuropsychologische Untersuchungsergebnis bestätigt den psychopathologischen Verdacht bzw. Befund einer Schizophrenie nicht. Dies führt zu einer deutlichen Verminderung der Sicherheit der diagnostischen Einschätzung bzw. scheinen erhebliche Zweifel an der Diagnose einer Schizophrenie berechtigt.
- Auch bei **Fall 3** bestätigt das neuropsychologische Untersuchungsergebnis die diagnostische Einschätzung aufgrund der psychopathologischen Untersuchung nicht, was ebenfalls zu einer Verminderung der Sicherheit der diagnostischen Einordnung - hier einer cannabisassoziierten Psychose - führt. In diesem Fall entstehen also durch das Ergebnis der neuropsychologischen Untersuchung berechtigte Zweifel an der Diagnose einer cannabisassoziierten Psychose.

Die zusätzlich zur psychopathologischen Untersuchung durchgeführte neuropsychologische Untersuchung mit den Verfahren d2 und FWIT führt also mit Hilfe der gefundenen Diskriminanzfunktion in den beiden Fällen mit übereinstimmender diagnostischer Zuordnung zu einer Erhöhung der Sicherheit der gefundenen Diagnose, in den beiden Fällen mit

unterschiedlicher diagnostischer Zuordnung zu einer Verminderung der Sicherheit der gefundenen Diagnose, was beides als Zugewinn an diagnostischer Information gewertet werden muss (*siehe Kap. 9*).

Weitere Varianzanalysen mit explorativem Charakter konnten keine Unterschiede der unterschiedlich klassifizierten komorbiden Probanden hinsichtlich Alter, Dauer der Erkrankung, Hospitalisierungshäufigkeit und schulischem Erfolg und insbesondere auch Ausmaß und Art des Cannabismisbrauchs (gemessen durch den CUDIT) feststellen. Auch eine Überprüfung der Unterschiede bzgl. der anderen verwendeten neuropsychologischen Verfahren WCST und N-Back Task erbrachte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen unterschiedlich klassifizierter komorbider Probanden.

## **8.4 Vergleiche der einheitlich klassifizierten 'schizophrenen' Komorbiden mit der Gruppe der schizophrenen Probanden**

Wie in der Fragestellung (6) in Kap. 6 ausgeführt, ist angesichts der Befunde in neueren Studie, dass schizophrene Patienten mit Cannabiskonsum in den meisten neuropsychologischen Verfahren besser abschneiden als solche ohne Cannabiskonsum, vom Autor dieser Studie die Vermutung geäußert bzw. Hypothese aufgestellt worden, dass das bessere Abschneiden der zuerst genannten Population auf eine Inhomogenität dieser Gruppe bzw. Mischung von schizophrenen und Probanden mit cannabisassoziierter Psychose hierin zurückzuführen ist. Probanden mit cannabisassoziierter Psychose zeigen dtl. weniger nur schizophreniespezifische neuropsychologische Defizite, so dass die entsprechenden Mittelwerte in der Gruppe der komorbiden Patienten in den erwähnten Studien (*siehe Kap. 5.1.4, 5.2.4 und 5.3.4*) höher ausfallen dürften als bei einer Population von 'nur' Schizophrenen mit Cannabismisbrauch. Bei einer 'Abtrennung' der Probanden mit einer cannabisassozierten Psychose bzw. einem Vergleich der Gruppe der Schizophrenen ohne Cannabiskonsum nur mit auch neuropsychologisch der Schizophrenie zuzuordnenden Komorbiden sollten sich die Unterschiede im Falle des Zutreffens der Hypothese nicht mehr zeigen.

Diese Hypothese wurde mit den Daten dieser Untersuchung dadurch überprüft, dass aus der Gruppe der komorbiden Probanden diejenigen gesondert mit der Gruppe Schizophrenie (ohne Cannabiskonsum) verglichen wurden, die im Rahmen der entsprechenden Diskriminanzanalysen von beiden Verfahrensarten (psychopathologische und neuropsychologische Instrumente) übereinstimmend der Störung Schizophrenie zugeordnet wurden (Fall 4 aus Tabelle 7.64). Da es sich hierbei nur um insgesamt 10 einheitlich klassifizierte schizophrene Probanden mit Cannabismisbrauch gehandelt hat, können die



entsprechenden Vergleiche lediglich erste Hinweise geben, die durch größere Stichproben bestätigt werden müssen.

Tatsächlich zeigten die Cannabis missbrauchenden Schizophrenen **keine** besseren Leistungen in den neuropsychologischen Verfahren, womit sich aus der vorliegenden Studie keine Hinweise auf ein insgesamt höheres Leistungsniveau der (gesichert) schizophrenen Probanden mit Cannabiskonsum im Vergleich zu den Schizophrenen ohne Cannabiskonsum ergeben, wie die Ergebnisse der durchgeführten (orientierenden) t-Tests bzw. die deskriptiven Daten und hier insbesondere die fehlende Tendenz in den Mittelwerten der beiden Gruppen in Tabelle 7.72 zeigen.

Tabelle 7.72: Deskriptive Statistik und t-Tests für zentrale neuropsychologische Scores für die beiden Gruppen '**Schizophrenie**' (ohne Cannabismissbrauch) und '**gesichert komorbide Schizophrenie**' (mit Cannabismissbrauch) ( *Schizo o.C.*=*Schizophrenie ohne Cannabismissbrauch*; *Schizo m.C.*=*Schizophrenie mit Cannabismissbrauch*; *Mean*=*Mittelwert*; *SD*=*Standardabweichung*; *SEM*= *Standardmessfehler*; *t*=*Wert der t-Statistik*; *df*=*Freiheitsgrade*; *p*=*Signifikanzniveau*)

		Mean	SD	SEM	N	t	df	p (zwei-seitig)
<b>d2 KL</b>	Schizo m.C.	106,60	18,727	5,922	10	0,432	33	.668
	Schizo o.C.	101,52	35,005	7,001	25			
<b>FWIT Interferenzscore</b>	Schizo m.C.	54,8000	16,29622	5,15332	10	-0,621	33	.539
	Schizo o.C.	60,8700	28,98429	5,79686	25			
<b>WCST Total number correct</b>	Schizo m.C.	41,50	9,947	3,146	10	-0,199	33	.844
	Schizo o.C.	42,48	14,222	2,024	25			
<b>N-Back-Task Gedächtnisscore I</b>	Schizo m.C.	0,5141	0,299380	0,09467	10	-0,357	32	.724
	Schizo o.C.	0,5555	0,312353	0,06376	24			

## 9 Diskussion

Mit der vorliegenden Arbeit konnten zentrale Fragestellungen zur Bedeutung neuropsychologischer Testverfahren in der Differenzialdiagnostik von psychotischen Syndromen bei gleichzeitiger Cannabisabhängigkeit bzw. einem entsprechenden Missbrauch zufriedenstellend beantwortet werden.

So erwiesen sich Cannabisabhängige in den **kognitiven Domänen** Aufmerksamkeit und Inhibition automatisierter Reaktionen bei Interferenz als Teil der Exekutivfunktionen bzw. den entsprechenden neuropsychologischen Instrumenten d2 und FWIT leistungsfähiger als Schizophrene. Im Bereich des Arbeitsgedächtnisses bzw. der N-Back-Task und der kognitiven Flexibilität als Teil der Exekutivfunktionen gemessen durch den WCST zeigten Cannabisabhängige in der vorliegenden Stichprobe lediglich tendenziell bessere Leistungen als Schizophrene, diese Unterschiede waren nicht signifikant. Durch Vergleiche mit den jeweiligen parallelisierten Gruppen von gesunden Kontrollen konnte dabei gezeigt werden, dass die schizophrenen und cannabisabhängigen Probanden in der N-Back-Task und dem WCST gleichermaßen beeinträchtigt sind, während beim d2 und FWIT Schizophrene offensichtlich stärker vom Leistungsniveau Gesunder abweichen als Cannabisabhängige. Dementsprechend müssen die Verfahren N-Back-Task und WCST zwar als relevant in dem Sinne angesehen werden, dass auch bei diesen sowohl Cannabisabhängige als auch Schizophrene signifikant im Vergleich zu Gesunden beeinträchtigt sind - was u.a. für Verlauf und Prognose der Erkrankung gerade in psychosozialer Hinsicht nachgewiesenermaßen von erheblicher Bedeutung ist. Diese Instrumente scheinen aber nicht geeignet für die Differenzialdiagnostik psychotischer Syndrome bei Cannabismissbrauch.

Ergebnis der Untersuchung ist auch, dass die **cannabisabhängigen Probanden** in keiner der überprüften kognitiven Domänen auch nur annähernd das Niveau Gesunder erreicht haben.

Wie erwartet lagen die Leistungen der **komorbiden Probanden** im Niveau zwischen denen der Cannabisabhängigen und Schizophrenen mit signifikanten Unterschieden zu beiden Gruppen beim d2 und beim FWIT mit signifikantem Unterschied zu den schizophrenen und knapp verfehlter Signifikanz beim Unterschied zu den cannabisabhängigen Probanden. Bei der N-Back-Task und dem WCST fanden sich keine signifikanten Unterschiede der komorbiden Probanden zu den beiden anderen klinischen Gruppen.

Eine mit den Testscores des d2 und FWIT durchgeführte **Diskriminanzanalyse** erbrachte das Ergebnis, dass sich die Gruppen 'Cannabis' und 'Schizophrenie' mit Hilfe der errechneten Diskriminanzfunktion gut trennen lassen bzw. zu 80 % der Fälle eine korrekte Klassifikation für die Probanden der beiden Gruppen möglich ist.

Erwartungsgemäß bzw. hypothesenkonform wiesen die schizophrenen Probanden in allen **psychopathologischen Verfahren** eine signifikant stärkere affektive und vor allem psychosespezifische Symptomatik auf als die cannabisabhängigen und ebenso die komorbiden Patienten, lediglich in den Selbsturteilungsverfahren zu Depressivität und Angst unterschieden sich die Gruppen nicht.

Auch die Gruppe der **komorbiden Probanden** zeigte eine ausgeprägtere psychosespezifische Symptomatik als die cannabisabhängigen Patienten, während sich die Gruppen 'Komorbidität' und 'Schizophrenie' in einer Reihe psychosespezifischer Ratings nicht eindeutig voneinander abgrenzen ließen.

Die auf der Grundlage ausgewählter psychopathologischer Verfahren (u.a. die Skalen P und N der PANNS) durchgeführte **Diskriminanzanalyse** erbrachte das Ergebnis, dass sich die Gruppen 'Cannabis' und 'Schizophrenie' mit Hilfe der errechneten Diskriminanzfunktion ebenfalls gut trennen lassen bzw. zu 94 % der Fälle eine korrekte Klassifikation der Probanden der beiden Gruppen und damit ein moderat besseres Ergebnis mit den psychopathologischen als mit den neuropsychologischen Verfahren möglich ist.

Beim **Vergleich der Klassifikationen** der komorbiden Patienten aufgrund der neuropsychologischen vs. psychopathologischen Verfahren konnte allerdings festgestellt werden, dass diese nur zu 48 % zum gleichen Ergebnis bzw. einer Zuordnung zur gleichen Störung kommen. D.h. eine zusätzlich zur klinisch-psychopathologischen diagnostischen Zuordnung durchgeführte neuropsychologische Untersuchung mit den Instrumenten d2 und FWIT erbringt bei den komorbiden Probanden zusätzliche, nicht redundante Information für die diagnostische Zuordnung und stellt einen nicht unerheblichen Gewinn bzw. **Vorteil bei der Differenzialdiagnostik der Komorbidität von Psychose und Cannabisabhängigkeit/-missbrauch** dar. In den (zwei) Fällen einheitlicher Klassifikationen durch beide Verfahren können hierdurch Zweifel an der diagnostischen Einordnung minimiert werden, die bei Komorbidität von Cannabiskonsum und Psychose immer bestehen (*siehe Kap. 4.1.1*). In den beiden Fällen mit uneinheitlicher Klassifikation muss die (klinisch-psychopathologische) diagnostische Zuordnung als unsicher bzw. als vorläufig nicht zu entscheiden angesehen werden. Der Vorteil dieser diagnostischen Unsicherheit liegt nach Ansicht des Autors dieser Studie in der Provokation weiterer Bemühungen der Validierung der diagnostischen Zuordnung (insbesondere Beachtung des Verlaufs bzw. Initiierung eines kontinuierlichen diagnostischen Prozesses - der keineswegs immer gegeben ist) und entsprechender Zurückhaltung bei der längerfristigen Therapieplanung und Beratung der Patienten in Hinsicht auf die Behandlung vor allem der psychotischen Störung (insbesondere bzgl. längerfristiger medikamentöser Rezidivprohylaxe).

Gleichzeitig wird durch dieses Ergebnis die Annahme einer ausgeprägten **Heterogenität der Gruppe der komoriden Probanden** belegt, was zusätzlich durch den Nachweis abweichender Korrelationen von neuropsychologischen Defiziten und psychopathologischer Symptomatik in den Gruppen 'Cannabis' und 'Schizophrenie' auf der einen und in der Gruppe 'Komorbidität' auf der anderen Seite plausibel gemacht werden konnte. Ein (wegen der geringen Fallzahlen explorativer) Vergleich der komorbiden Probanden, die aufgrund der neuropsychologischen und psychopathologischen Verfahren einheitlich klassifiziert wurden, mit den divergent komorbiden Probanden erbrachte signifikante Unterschiede in den verschiedenen neuropsychologischen und psychopathologischen Verfahren, was als weiterer Hinweis auf die ausgeprägte Heterogenität der Gruppe der komorbiden Probanden gewertet werden kann.

Das Ergebnis der Studie, dass sich die cannabisabhängigen und schizophrenen Probanden in allen 3 kognitiven Domänen bzw. allen 4 neuropsychologischen Instrumenten signifikant schlechter im Vergleich zu ihrer jeweiligen Kontrollgruppe erwiesen, kann als Bestätigung der Hypothese von *Solowij & Michie (2007)* (*siehe Kap. 4.3*) gelten, dass eine qualitative Nähe der Wirkungen des Cannabiskonsums auf kognitive Funktionen zu den entsprechenden Defiziten Schizophrener bzw. den kognitiven Endophänotypen der Schizophrenie besteht. Die von den Autorinnen gefundene entsprechende quantitative Unterschiedlichkeit konnte in dieser Studie nur hinsichtlich des d2 und FWIT bzw. den Bereichen Aufmerksamkeit und Interferenzanfälligkeit bestätigt werden. Bei der N-Back-Task und dem WCST bzw. den Bereichen Arbeitsgedächtnis und kognitive Flexibilität zeigten sich die cannabisabhängigen Probanden auch vom Ausmaß der Beeinträchtigung her nicht unterscheidbar von Schizophrenen.

Insgesamt ist vor dem Hintergrund der im Theorieteil referierten durchweg ausgeprägten Defizite Schizophrener in allen drei erörterten kognitiven Domänen und der eher unklaren diesbezüglichen Befundlage bei Cannabisabhängigkeit bemerkenswert, in welchem großem Ausmaß die cannabisabhängigen Probanden in dieser Studie beeinträchtigt sind, da sich signifikante Unterschiede zu den gesunden Kontrollen in allen 4 kognitiven Domänen ergeben haben. Hierbei ist anzuführen, dass es sich bei den cannabisabhängigen Probanden um manifest und zumeist schwer cannabisabhängige Patienten einer psychiatrischen Versorgungsklinik gehandelt hat und sich diese von den cannabisabhängigen Probanden in zumindest einigen der referierten Studien (*siehe Kap. 5.1.3, 5.2.3 und 5.3.3*) unterscheiden dürften und von daher ausgeprägtere kognitive Beeinträchtigungen aufweisen.

Aufgrund der unterschiedlichen Ergebnisse bzgl. der neuropsychologischen Instrumente stellt sich die Frage, ob sich Cannabiskonsum im Bereich Aufmerksamkeit und Interferenzanfälligkeit weniger oder auch - angesichts der unklaren Persistenz der kognitiven Auswirkungen von Cannabiskonsum bei Abstinenz - weniger nachhaltig beeinträchtigend auswirkt als im Bereich des Arbeitsgedächtnisses und der kognitiven Flexibilität. Dies kann mit Hilfe dieser Studie sicher nicht endgültig beantwortet werden; dennoch bestätigen die Ergebnisse eher die im Theorieteil referierten Studien, die Störungen der Daueraufmerksamkeit bei Cannabiskonsumern im Gegensatz zu Schizophrenen vornehmlich bei zeitlich längeren Aufmerksamkeitsanforderungen als beim d2 erforderlich fanden (*Iversen, 2003; Gonzalez, 2007; Castle & Solowij, 2004; siehe Kap. 5.1.3*). Ebenso stehen die diesbezüglichen Ergebnisse dieser Untersuchung im Einklang mit den vielen Studien zum FWIT, bei denen - wiederum im Gegensatz zu Schizophrenen - keine Auffälligkeiten bei Cannabisusern gezeigt werden konnten (*Scholes & Martin-Iverson, 2009; Pope et al., 2003; siehe Kap. 5.3.3*). Die von *Solowij et al. (2002)* gefundene inverse Korrelation zwischen der Dauer des Cannabiskonsums und der Leistung im Stroop-Test könnte allerdings eine Erklärung für den Befund sein, dass sich die schwerst cannabisabhängigen Probanden in dieser Studie dennoch von den gesunden Kontrollen im Stroop-Test signifikant unterscheiden.

Bzgl. der N-Back-Task reihen sich die Ergebnisse dieser Studie in die Befunde ein, die bei schwer und chronisch Cannabis missbrauchenden Probanden kognitive und mnestiche

Defizite auch über die Dauer von 28 Tagen Abstinenz nachweisen konnten (*Bolla et al., 2002*), während sich ansonsten insbesondere bei Probanden mit leichterem Cannabismissbrauch persistierende Arbeitsgedächtnisdefizite kaum nachweisen ließen (*siehe Kap. 5.2.3*). Die vorliegende Studie läßt bei ausgeprägten Cannabisusern auch quantitativ vergleichbare Arbeitsgedächtnisbeeinträchtigungen wie bei Schizophrenen erwarten, was den Grund dafür darstellt, dass nach Ansicht des Autors dieser Untersuchung neuropsychologische Verfahren aus dem Bereich dieser kognitiven Domäne für eine Differenzialdiagnose im Bereich Cannabis und Psychose eher ungeeignet erscheinen.

Auch beim WCST bestätigen die Ergebnisse dieser Studie die vor allem auch in neueren Arbeiten gefundene Dosisabhängigkeit bzgl. persistierender Defizite in diesem Bereich. Im Gegensatz zu Konsumenten mit leichterem Konsum und früheren Studien fanden *Scholes & Martin-Iverson (2009)* wie die vorliegende Studie bei schwer Cannabisabhängigen eine signifikant ausgeprägtere Perseverationsneigung im WCST im Vergleich zu Gesunden und zwar im dem gleichen Ausmaß wie bei schizophrenen Probanden. *Jockers-Scherübl et al. (2007)* fanden WCST-Defizite bei 'early-onset'-Cannabisabhängigen - auch nahezu 100 % der cannabisabhängigen Probanden der vorliegenden Studie können ebenfalls als 'early-onset-user' gelten. Schließlich bestätigt diese Studie die Befunde von *Bolla et al. (2002)*, der dosisabhängige Effekte des Cannabiskonsums auf die WCST-Leistung gefunden und bei der Gruppe mit dem stärksten Missbrauch von Cannabis (zwischen 78 und 117 Joints pro Woche!) ein Leistungsniveau im Bereich unter dem neunten Percentil festgestellt hat (*siehe Kap. 5.3.3*).

Die als Nebenfund in dieser Studie festgestellten breiten Beeinträchtigungen der cannabisabhängigen Probanden geben u.U. Anlass zu einer Neubewertung der Risiken des Cannabiskonsums angesichts veränderter Konsumgewohnheiten vor allem in quantitativer Hinsicht. So scheinen sich nachhaltige kognitive Störungen offenbar ausgeprägt erst ab einer bestimmten Dauer und Intensität des Cannabiskonsums einzustellen, die zum Zeitpunkt früherer Studien nicht üblich und möglicherweise auch kaum vorstellbar waren. In jedem Fall scheint es angesichts des extrem hohen Konsums auch von komorbiden Patienten für die Differenzialdiagnostik dieser Patientengruppe notwendig, von den für Schizophrene typischen kognitiven Defiziten diejenigen zu untersuchen, die (noch) am wenigsten beeinträchtigt sind. Dieses sind - folgt man den Ergebnissen dieser Arbeit - die Domänen Aufmerksamkeit und Interferenzanfälligkeit.

Der Befund, dass sich mit Hilfe vor allem der psychosespezifischen psychopathologischen Rating-Verfahren eine Differenzierung von Cannabisabhängigen und Schizophrenen noch besser herstellen lässt als mit den Ergebnissen der neuropsychologischen Verfahren, bedarf kaum der Erläuterung, da die schizophrene Psychose durch eine entsprechende Symptomatologie definiert ist, während psychotische Symptome innerhalb der diagnostischen Kategorie der Cannabisabhängigkeit nicht vorkommen (*siehe Kap. 2.1 und 3.1*).

Wohl aber bedeutet das Ergebnis, dass psychopathologische und neuropsychologische Klassifikation (Letztere mit Hilfe der gefundenen Diskriminanzfunktion) zu unterschiedlichen Zuordnungen der komorbiden Probanden geführt haben, so dass die in Kap. 4.1.1 berichteten diagnostisch-klassifikatorischen Schwierigkeiten bzgl. der Komorbidität Psychose und

Cannabis mit Hilfe neuropsychologischer Untersuchungsergebnisse deutlich verringert werden können. Da allein mit psychopathologischen Mittel weder klinisch noch wissenschaftlich eine genaue Trennung fraglos existierender unterschiedlicher psychotischer Syndrome unter Cannabiskonsum (toxische, drogenassoziierte und schizophrene Psychose) möglich ist (vgl. *Leweke et al., 2004; Caton et al., 2007; siehe Kap. 4.1.3*), ergibt sich mit Hilfe der neuropsychologischen Klassifikation die Möglichkeit einer deutlichen Erhöhung der Validität der aufgrund der psychopathologischen Klassifikation gefundenen (Verdachts-) Diagnose, wie sie im vorgeschlagenen 'Entscheidungsbaum' erläutert ist.

Zudem machen die gefundenen unterschiedlichen Klassifikationen aufgrund der neuropsychologischen und psychopathologischen Verfahren nachhaltig auf die Gefahr von Fehldiagnosen im klinischen Alltag aufmerksam, die - wie in Kap. 1 angeführt - mit erheblichen unerwünschten Wirkungen hinsichtlich Therapie und Rehabilitation verbunden sein können. Ein Grund dafür dürfte in den bei komorbiden im Gegensatz zu den schizophrenen und cannabisabhängigen Probanden fehlenden Korrelationen zwischen klinisch-psychopathologischer Symptomatik und den neuropsychologischen Defiziten liegen, die in dieser Arbeit - nach Wissen des Autors - erstmals bei der Komorbidität von Cannabisabhängigkeit und Psychose nachgewiesen werden konnten. Darüber hinaus erbrachte ein Vergleich der durch die beiden Verfahrensarten einheitlich und divergent klassifizierten komorbiden Probanden deutliche Unterschiede hinsichtlich neuropsychologischer und psychopathologischer Variablen und damit weitere Belege der postulierten Inhomogenität der Gruppe der komorbiden Patienten.

Angemerkt werden muss in diesem Zusammenhang auch, dass im klinischen Alltag keineswegs häufig standardisierte psychopathologische Instrumente wie die PANNS, SAPS oder SANS bzw. das AMDP-System verwendet werden, die die Grundlage für die statistischen Analysen der vorliegenden Studie bildeten. Dem klinischen Urteil der diagnostizierenden Psychiater oder Psychologen liegt i.d.R. die Symptomatologie aus dem Bereich der Plussymptomatik, gewonnen aus der Exploration, zugrunde. Die Testgüte - insbesondere Reliabilität und Validität der umfassenden psychopathologischen Ratingverfahren wie vor allem der neuropsychologischen Tests - ist sicher höher als das klinische Urteil einzuschätzen, so dass bei vorhandenen differenzialdiagnostischen Schwierigkeiten eine zusätzlich zur klinischen Exploration durchgeführte neuropsychologische Untersuchung in jedem Fall zu einer deutlichen Verbesserung der Güte bzw. Sicherheit diagnostischen Urteilens bei komorbiden Patienten führen würde.

Die Implementierung einer entsprechenden diagnostischen Strategie in den klinischen Alltag scheint dem Autor dieser Studie angesichts einer Untersuchungsdauer von maximal 15-20 Minuten für die Durchführung von d2 und FWIT relativ ökonomisch möglich zu sein. Die vorliegende Studie konnte die Möglichkeit des Einsatzes während der Akutbehandlung sowohl der Psychose wie der substanzbedingten Störung plausibel machen (*siehe Kap. 7.4*).

Allerdings müsste vor einem Einsatz in der klinisch-diagnostischen Praxis die gefundene Diskriminanzfunktion selbstverständlich noch einmal in einer größeren Studie validiert werden, am sinnvollsten mit Hilfe einer Kreuzvalidierung, eventuell im Rahmen einer Multicenter-Studie.

Die möglichst 'richtige' diagnostische Einordnung der komorbiden Störung ist u.a. Voraussetzung für die Entwicklung längerfristiger **Behandlungs- und Rehabilitationsstrategien**, die gemeinsam mit den Patienten erarbeitet werden müssen. So kann bei 'sicherer' Diagnose auf die bewährten allgemein- und suchtpsychiatrischen Behandlungsleitlinien zurückgegriffen werden, bei 'unsicherer' Diagnose sollte eine frühzeitige Festlegung eines Behandlungs- und Rehabilitationsplans unterbleiben, der Patient entsprechend aufgeklärt und das Vorgehen 'schrittweise' mit ihm abgestimmt werden, wobei der diagnostische Prozess - wie schon erwähnt - durchgehend fortgesetzt werden muss.

Mögliche **Einschränkungen der internen Validität** durch **Störvariablen** wie Alter, Geschlecht, Händigkeit, Bildungsniveau, prämorbid Intelligenz, Erkrankungsdauer bzw. Alter bei Ersterkrankung, Raucherstatus, subjektives Wohlbefinden unter Neuroleptikabehandlung etc. wurden teilweise experimentell, teilweise statistisch kontrolliert.

Wesentliche Unterschiede zwischen den Gruppen ergaben sich hinsichtlich des Faktors '**Alter**', wie die Daten aus Kap. 7.2.3 zeigen; insbesondere waren die schizophrenen Probanden im Schnitt älter als die cannabisabhängigen und komorbiden Patienten. Mögliche Effekte dieser Variable wurden mittels Kovarianzanalyse überprüft, auch bei der einzigen Variable - dem Score KL des d2 -, bei der sich die Variable 'Alter' als Faktor mit signifikantem Einfluss erwies, zeigten sich keine Veränderungen hinsichtlich der Signifikanz der gefundenen Unterschiede zwischen den Gruppen. Bei den zentralen Scores der anderen neuropsychologischen Verfahren zeigte sich 'Alter' nicht als signifikanter Einflussfaktor.

Auch beim **Geschlecht** ergaben sich erhebliche Unterschiede, gegenüber der Gruppe 'Schizophrenie' mit 8 Frauen (32 % der Probanden der Gruppe) gab es in der Gruppe 'Cannabisabhängigkeit' lediglich 2 (8 %), in der Gruppe der komorbiden Probanden überhaupt keine Frauen. Dies muss zwar als gewisse Einschränkung der Validität angesehen werden bzw. ist nicht völlig auszuschließen, dass die Unterschiede zwischen den Gruppen vom Faktor 'Geschlecht' beeinflusst sind. Da aber die überwältigende Mehrheit der Probanden männlich sind, dürfte dieser Einfluss allerdings nicht allzu erheblich sein, zumal dies aufgrund der Parallelisierung für die Vergleiche mit den gesunden Kontrollgruppen ohnehin nicht relevant ist. Vergleiche mit Ergebnissen anderer Studien mit einem ausgeglichenen Geschlechterverhältnis sind möglicherweise nur bedingt möglich. Wie in Kap. 7.2.3 angegeben, konnten insbesondere weibliche cannabisabhängige oder komorbide Probanden nicht rekrutiert werden, da sie in der Population bzw. im Psychiatrischen Krankenhaus Rickling nur einen sehr geringen Anteil ausmachen (*Drogenbeauftragte der Bundesregierung, 2009*).

Auch beim **Raucherstatus** fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der schizophrenen Patienten und den beiden anderen klinischen Gruppen. Der Unterschied erklärt sich z.T. durch das Definitionskriterium der Gruppen 'Cannabisabhängigkeit' und 'Komorbidität', da Cannabis in aller Regel und zu 100 % bei den entsprechenden Probanden dieser Studie inhalativ konsumiert wird bzw. wurde, d.h. per Rauchen gemischt mit Tabak. Von daher können Nichtraucher in diesen beiden Gruppen nicht vertreten sein. Die aus diesem Unterschied folgende Einschränkung der internen Validität dürfte - wie in Kap. 7.2.3 ausgeführt - allerdings gering sein, da entsprechende Einflüsse auf die kognitiven Fähigkeiten, die eher der 'dorsalen neuronalen Schleife' zuzuordnen sind, nicht bekannt sind.

Darüber hinaus ist der Anteil der Raucher unter den schizophrenen Probanden in dieser Studie mit 72 % allerdings auch als sehr hoch anzusehen, wie dies ohnehin für die Population schizophrener Patienten gilt (*Cattapan-Ludewig et al., 2005*).

Bzgl. der **Händigkeit** konnten Einschränkungen der internen Validität nicht festgestellt werden, Gleiches gilt für das (Schul-) **Bildungsniveau** der Probandengruppen.

Die Untersuchungs- und Kontrollgruppen unterschieden sich nicht signifikant in ihrer **prämorbidem Intelligenz** geschätzt mit MWT-B mit Ausnahme der Gruppe 'Schizophrenie' im Vergleich zur entsprechenden Parallelgruppe mit gesunden Kontrollen. Wie in Kap. 7.2.3 ausgeführt, bedeutet dies insgesamt, dass die gefundenen Unterschiede zwischen den klinischen Gruppen im Bereich kognitiver Fertigkeiten nicht auf Unterschiede im prämorbidem Intelligenzniveau zurückgeführt werden können. Der gefundene Unterschied zwischen der Gruppe der schizophrenen Probanden und ihren gesunden Kontrollen ist für den für die Hauptfragestellung relevanten Vergleich der klinischen Gruppen untereinander nicht bedeutsam. Da die Gruppe der Schizophrenen und die Kontrollgruppe auch nach dem Kriterium der Schulform parallelisiert waren, also über die gleichen Bildungschancen verfügten, liegt der Grund für diesen Unterschied trotz der Robustheit des MWT-B mit großer Wahrscheinlichkeit in den bei Schizophrenen gut belegten generellen Einschränkungen kognitiver Fähigkeiten als Teil der Minussymptomatik.

Schließlich ist eine Einschränkung der internen Validität auch aufgrund des **Faktors 'Alter bei Ersterkrankung' bzw. Krankheitsdauer** zu diskutieren. Die komorbide Probanden wiesen bei Erstauftreten der psychotischen Störung ein geringeres Alter und eine kürzere Erkrankungsdauer auf, was dem in vielen Studien gefundenen früheren Ersterkrankungsalter bei komorbiden psychotischen Probanden (*siehe Kap. 4.1.2*) entspricht. So könnte dieser Faktor auch als abhängige Variable betrachtet werden, die je nach Zugehörigkeit zur Gruppe 'Komorbidität' und 'Schizophrenie' variiert (bei der Cannabisabhängigkeit konnte ein Krankheitsbeginn im engeren Sinne nicht erhoben werden). Über die Auswirkungen des früheren Krankheitsbeginns existieren in der Literatur diverse epidemiologische Studien mit Hinweisen für einen schlechteren Verlauf und vor allem ausgeprägteren kognitiven Störungen. Daher wäre zu erwarten, dass die komorbiden Probanden demnach relativ schlechter in den neuropsychologischen Verfahren abschneiden als die schizophrenen Probanden mit späterem Krankheitsbeginn. Bei der Krankheitsdauer und damit dem Ausmaß der Chronifizierung der Störung verhält es sich im Prinzip umgekehrt, d.h. hier würden die schizophrenen Probanden aufgrund stärkerer Chronifizierung relativ schlechter abschneiden als die komorbiden Patienten. Im Lichte der gewonnenen Ergebnisse und der gefundenen Reihenfolge der klinischen Probandengruppen mit durchgehend signifikanten Unterschieden zwischen den Gruppen 'Komorbidität' und 'Schizophrenie' könnten sich beide Faktoren entweder gegenseitig ausgeglichen oder aber - je nach Stärke des Einflusses der beiden Faktoren - Unterschiede zwischen den beiden Gruppen vermindert oder verstärkt haben, ohne dass diesbezüglich eine endgültige Aussage getroffen werden kann. An dieser Stelle soll noch einmal betont werden, dass die höhere Erkrankungsdauer der schizophrenen Probanden sehr wahrscheinlich auf das höhere Alter der schizophrenen Probanden im Vergleich mit den komorbiden zurückzuführen ist. Wie bei dem Faktor 'Alter' ausgeführt (s.o.), konnten jüngere



und kürzer erkrankte psychotische Patienten **ohne** Cannabismissbrauch mangels Häufigkeit wesentlich seltener rekrutiert werden.

Beim **subjektiven Erleben bzw. Wohlbefinden unter Neuroleptikabehandlung** ergaben sich keine Unterschiede zwischen den komorbiden und schizophrenen Probanden, die mit Neuroleptika behandelt wurden, so dass von einer eventuellen Unterschiedlichkeit diesbezüglich kein systematischer Effekt festzustellen ist. In der vor allem älteren Literatur zur Komorbidität von Cannabiskonsum und Psychose waren öfter fehlende Effekte von Neuroleptika bei Cannabis-assoziierten Psychosen festgestellt worden (*vgl. Green et al., 2004; Täschner, 2005*), wofür sich zumindest im subjektiven Erleben kein Hinweis aus dieser Studie ergibt. Insgesamt ist eine Beeinflussung der Unterschiede zwischen den Gruppen 'Komorbidität' und 'Schizophrenie' auf der einen und der Gruppe 'Cannabisabhängigkeit' auf der anderen Seite durch Neuroleptikabehandlung sicher nicht auszuschließen, da keiner der cannabisabhängigen Probanden mit dieser Medikamentenform zumindest in der hochpotenten Form oder durch Atypika behandelt wurde. Diesbezüglich wird aber auf die in Kap. 2.3.1 berichteten Studien zu den eher geringen negativen Auswirkungen von Neuroleptika auf die kognitiven Defizite Schizophrener verwiesen (*Meltzer & McGurk, 1999; Bilder et al., 2007*), z.T. zeigen Studien sogar Verbesserungen diesbezüglich vor allem bei den sog. atypischen Neuroleptika (*Keefe et al., 1999; Koch, 2006*).

Der aufgrund der geringeren Fallzahlen explorative Vergleich der Gruppe derjenigen komorbiden Probanden, die von den neuropsychologischen und psychopathologischen Verfahren **übereinstimmend** als Schizophrene (mit Cannabismissbrauch) klassifiziert wurden, mit der Gruppe der Schizophrenen (ohne Cannabiskonsum) erbrachte wie berichtet keinen Vorteil Cannabis konsumierender Schizophrener bzgl. der neuropsychologischen Defizite. Dieses Ergebnis ist zwar aufgrund der geringen Fallzahl nur mit größter Zurückhaltung zu interpretieren; dennoch stellt es keine Bestätigung der berichteten Befunde aus Studien (*u.a. Coulston et al., 2007; Jockers-Scherübl et al., 2007; Løberg et al., 2009; Schnell et al., 2009; siehe Tab. 4.2*) dar, die Cannabis konsumierende Schizophrene mit schizophrenen Probanden ohne Cannabiskonsum verglichen haben und häufig eine bessere Leistung der Cannabis konsumierenden Schizophrenen festgestellt haben (*siehe Kap. 4.3, 5.1.4, 5.2.4 und 5.3.4*). Die vom Autor dieser Arbeit geäußerte Vermutung, dass dieses Ergebnis aufgrund einer Inhomogenität der untersuchten Gruppen zustande kommt, erfährt durch die Ergebnisse dieser Arbeit zumindest eine gewisse Unterstützung. D.h. es ist angesichts der nachgewiesenen Inhomogenität der Gruppe der komorbiden Probanden in dieser Studie, die aufgrund der psychopathologischen Untersuchungsinstrumente zu einem hohen Prozentsatz der Störungsgruppe 'Schizophrenie' zugeordnet wurden, einigermaßen plausibel, dass sich in den erwähnten Studien ebenfalls neben Cannabis konsumierenden Schizophrenen auch Probanden mit Cannabis-assoziierten psychotischen Syndromen befanden, die fälschlicherweise aufgrund psychopathologischer Kriterien als Schizophrene eingestuft wurden. Letztere dürften dann die für die Schizophrenie typischen kognitiven Beeinträchtigungen nicht aufweisen und so das Gruppenergebnis im Vergleich zu den Schizophrenen ohne Cannabiskonsum 'gehoben' haben. In der vorliegenden Studie gab es noch nicht einmal eine Tendenz eines Vorteils Cannabis konsumierender Schizophrener.

Bei der von einigen Autoren (*Løberg & Hugdahl, 2009; Stirlin et al., 2005; Schnell et al., 2009*) vor dem Hintergrund der besseren Leistungen Cannabis konsumierender Schizophrener geäußerten Hypothese eines 'different pathway to schizophrenia' (*siehe Kap. 4.3*) kann angesichts der diesbezüglichen Ergebnisse dieser Studie als Erklärung nicht ausgeschlossen werden, dass hier kein anderer Weg zur Schizophrenie gefunden wurde, sondern dass es sich bei einem Teil der psychotischen Syndrome gar nicht um Schizophrenie gehandelt hat. Dementsprechend wurde in den Studien möglicherweise keine Gruppe Schizophrener mit besonders gering ausgeprägter kognitiver Defizitsymptomatik gefunden, sondern zu einem Teil Patienten mit Cannabis-assoziiierter Psychose mit fehlender oder geringerer kognitiver Beeinträchtigung. Der Grund hierfür würde dann - wie vermutet - in der Schwierigkeit liegen, zwischen den verschiedenen psychotischen Syndromen bei Cannabisabhängigkeit allein mit psychopathologischen Mitteln zu differenzieren, was die Notwendigkeit einer auch neuropsychologische Untersuchungsergebnisse einbeziehende Differenzialdiagnostik noch einmal unterstreichen würde.

## 10 Zusammenfassung

### Komorbidität 'Cannabis und Psychose' auf dem Prüfstand

*Neuropsychologische und psychopathologische Untersuchung zur Differenzialdiagnostik bei Komorbidität von Cannabisabhängigkeit und psychotischer Störung*

Angesichts der enormen Zunahme der Inzidenz der Komorbidität von Cannabismissbrauch/-abhängigkeit und psychotischen Störungen sowie überzeugender epidemiologischer Hinweise auf einen psychosetfördernden Effekt des Cannabiskonsums stellt sich in der klinischen Psychiatrie und Psychologie vermehrt das Problem der diagnostischen Zuordnung der komorbiden psychotischen Syndrome. Dabei ist es aufgrund einer Heterogenität der Population komorbider Patienten mit rein psychopathologischen Untersuchungsmethoden in der klinischen Praxis wie in wissenschaftlichen Studien kaum möglich, eine ausreichende Differenzierung zwischen drogeninduzierten bzw. Cannabis-assoziierten und durch Cannabis ausgelösten schizophrenen Psychosen zu erreichen. Dies ist aber für eine der Störung angemessene längerfristige Therapie- und Rehabilitationsplanung unabdingbar.

Neuropsychologische Untersuchungsverfahren, die sich an den kognitiven Domänen Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis und Exekutivfunktionen orientieren, sind aufgrund der empirischen Befundlage hinsichtlich der Beeinträchtigung dieser kognitiven Domänen im Rahmen der Schizophrenie prädestiniert, als zusätzliche Instrumente in der entsprechenden Differenzialdiagnostik der Komorbidität von Cannabismissbrauch und Psychose eingesetzt zu werden, zumal in Studien entsprechende Defizite bei (Cannabis-)Abhängigkeit zumindest nicht im gleichen Maße nachweisbar waren.

Neuropsychologische Studien erbrachten mehrheitlich das kontraintuitive Ergebnis, dass schizophrene Patienten mit Cannabiskonsum gegenüber Schizophrenen ohne einen solchen Missbrauch u.a. in den kognitiven Domänen Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis und Exekutivfunktionen bessere Leistungen zeigten. Mehrere Autoren (Løberg & Hugdahl, 2009; Stirlin et al., 2005; Schnell et al., 2009) äußerten aufgrund dessen die Hypothese eines 'different pathway to schizophrenia', bei dem im Wesentlichen die neurokognitiven Auswirkungen des Cannabiskonsums, die den entsprechenden Defiziten im Rahmen der Schizophrenie sehr ähnlich seien, und nicht eine Störung der Hirnentwicklung für die Entstehung der schizophrenen Psychose verantwortlich sind.

Dementsprechend bezogen sich die Fragestellungen der Untersuchung darauf, ob die cannabisabhängigen und schizophrenen Probanden gegenüber den gesunden Kontrollen in den neuropsychologischen Instrumenten d2, FWIT, N-Back-Task und WCST signifikant beeinträchtigt sind, beide Gruppen mit diesen neuropsychologischen und psychosespezifischen psychopathologischen Verfahren gleich gut zu trennen sind, welche Unterschiede sich in der Klassifikation der komorbiden Probanden bei den neuropsychologischen vs. psychopathologischen Instrumenten sowie zwischen den

übereinstimmend oder divergent klassifizierten komorbiden Probanden ergeben. Darüber hinaus sollten die Unterschiede zwischen der Untergruppe der übereinstimmend als schizophren klassifizierten komorbiden Probanden und der Gruppe der Schizophrenen eruiert werden.

Durchgeführt wurde ein quasiexperimenteller Gruppenvergleich dreier klinischer Stichproben (Cannabisabhängigkeit ohne psychotische Störung; Schizophrenie ohne Cannabismissbrauch; Komorbidität Cannabisabhängigkeit und psychotische Störung) sowie zweier zur Gruppe der Schizophrenen und Cannabisabhängigen parallelisierter Gruppen mit gesunden Kontrollprobanden ohne Messwiederholung unter Nutzung eines 'between-subject-design'.

Als Versuchspersonen wurden 75 stationäre Patienten des Psychiatrischen Zentrums Rickling für die drei gleich großen klinischen Gruppen rekrutiert, ebenso jeweils 2 Mal 25 gesunde Kontrollen, die zu den Probanden der Gruppen Cannabisabhängigkeit und Schizophrenie hinsichtlich der Variablen Alter, Geschlecht, Raucherstatus, höchste besuchte Schulform und Händigkeit parallelisiert waren. Die klinischen Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich der Kontrollvariablen Raucherstatus, Händigkeit, Bildungsniveau und prämorbidem Intelligenzniveau gemessen durch den MWT-B. Die Gruppe der schizophrenen Probanden war signifikant älter als die beiden anderen klinischen Gruppen und wies gegenüber den komorbiden Probanden ein höheres Alter bei Ersterkrankung und eine längere Erkrankungsdauer auf.

Die drei klinischen sowie die beiden Kontrollgruppen wurden mit den neuropsychologischen Instrumenten Aufmerksamkeitsbelastungstest d2, 'Farbe-Wort-Interferenz-Test' (FWIT oder 'Stroop-Test') und 'Wisconsin Card Sorting Test' (WCST) zur Überprüfung der Exekutivfunktionen sowie der N-Back-Task hinsichtlich Defiziten im Bereich Arbeitsgedächtnis untersucht. Die drei klinischen Gruppen wurden zudem mit einer Batterie psychopathologischer Ratingverfahren (PANNS, SANS, SAPS, AMDP-System, HAMD, HAMA) sowie den Selbstbeurteilungsverfahren BDI (Depressivität) und STAI (Ängstlichkeit) untersucht. Allen cannabismissbrauchenden Probanden wurde der CUDIT (Art und Ausmaß bzw. Folgen des Cannabismissbrauchs), allen mit Neuroleptika behandelten Probanden der SWN-K (subjektives Wohlbefinden unter Neuroleptika-Behandlung) vorgelegt.

Die Versuchspersonen der klinischen Gruppen wurden aufgrund des klinisch-diagnostischen Urteils des behandelnden Psychologischen Psychotherapeuten oder Facharztes für Psychiatrie und nochmaliger Überprüfung auch unter Einbezug apparativer Befunde einer der drei Störungsgruppen zugewiesen und in zwei ca. 1 ½ stündigen Sitzungen mit den erwähnten neuropsychologischen Instrumenten sowie weiteren in dieser Arbeit nicht relevanten Tests untersucht. Zwischen den Sitzungen wurden die Probanden gebeten, die Selbstbeurteilungsverfahren auszufüllen. Die psychopathologischen Ratings wurden von trainierten Psychologischen Psychotherapeuten wie vorgesehen z.T. in Interviewform durchgeführt.

In den neuropsychologischen Instrumenten d2 und FWIT erwiesen sich die schizophrenen Probanden als signifikant weniger leistungsfähig als die cannabisabhängigen Patienten. In der

N-Back-Task und dem WCST zeigten sich Schizophrene nur tendenziell in den Leistungen Cannabisabhängigen unterlegen, diese Unterschiede waren nicht signifikant. Vergleiche mit den jeweiligen parallelisierten Gruppen von gesunden Kontrollen zeigten, dass die schizophrenen und cannabisabhängigen Probanden in der N-Back-Task und dem WCST gleichermaßen beeinträchtigt waren, während beim d2 und FWIT Schizophrene offensichtlich stärker vom Leistungsniveau Gesunder abwichen als Cannabisabhängige. Die cannabisabhängigen Probanden erreichten in keiner der überprüften kognitiven Domänen auch nur annähernd das Niveau Gesunder.

Die Leistungen der komorbiden Probanden lagen im Niveau zwischen denen der Cannabisabhängigen und Schizophrenen mit signifikanten Unterschieden zu beiden Gruppen beim d2 und beim FWIT mit signifikantem Unterschied zu den schizophrenen und knapp verfehlter Signifikanz beim Unterschied zu den cannabisabhängigen Probanden. Bei der N-Back-Task und dem WCST fanden sich keine signifikanten Unterschiede der komorbiden Probanden zu den beiden anderen klinischen Gruppen.

Die schizophrenen Probanden wiesen in allen psychopathologischen Verfahren eine signifikant stärkere affektive und vor allem psychosespezifische Symptomatik auf als die cannabisabhängigen und ebenso die komorbiden Patienten, lediglich in den Selbsturteilungsverfahren zu Depressivität und Angst unterschieden sich die Gruppen nicht. Auch die Gruppe der komorbiden Probanden zeigte eine ausgeprägtere psychosespezifische Symptomatik als die cannabisabhängigen Patienten, während sich die Gruppen 'Komorbidität' und 'Schizophrenie' in einer Reihe psychosespezifischer Ratings nicht eindeutig voneinander abgrenzen ließen.

Klassifikationen der Probanden der Gruppen 'Cannabisabhängigkeit' und 'Schizophrenie' auf der Grundlage von Diskriminanzanalysen mit Hilfe der neuropsychologischen vs. psychopathologischen Verfahren erzielten zu 80 und 94 % korrekte Zuordnungen. Bei der Klassifikation der komorbiden Probanden aufgrund der gefundenen Diskriminanzfunktionen auf der Grundlage der neuropsychologischen vs. psychopathologischen Verfahren konnten 52 % divergente Zuordnungen zu den Störungsgruppen 'Schizophrenie' und 'Cannabisabhängigkeit' festgestellt werden, d.h. die Testergebnisse waren nicht redundant zu den psychopathologischen Daten. Eine als Ursache dieser Klassifikationsabweichungen angenommene Heterogenität konnte durch den Nachweis abweichender Korrelationen von neuropsychologischen Defiziten und psychopathologischer Symptomatik in den Gruppen 'Cannabis' und 'Schizophrenie' auf der einen und in der Gruppe 'Komorbidität' auf der anderen Seite plausibel gemacht werden.

Ein (orientierender) Vergleich der komorbiden Probanden, die von beiden Verfahren übereinstimmend der Gruppe 'Schizophrenie' zugeordnet wurden, mit der Gruppe der schizophrenen Probanden (ohne Cannabiskonsum) zeigte keinerlei signifikante Unterschiede in den neuropsychologischen Untersuchungsergebnissen.

Hinsichtlich der intendierten verbesserten Differenzialdiagnostik der komorbiden Probanden kann als Fazit festgestellt werden, dass eine ergänzend zur psychopathologischen durchgeführte neuropsychologische Untersuchung mit den Verfahren d2 und FWIT

zusätzliche, nicht redundante Information für die diagnostische Zuordnung erbringt. Im Falle einer einheitlichen Klassifikation durch beide Verfahren können Zweifel an der diagnostischen Einordnung minimiert werden, bei uneinheitlicher Klassifikation muss die (klinisch-psychopathologische) diagnostische Zuordnung als unsicher bzw. als vorläufig nicht zu entscheiden angesehen werden, wodurch eine fälschliche voreilige diagnostische Festlegung vermieden werden kann und eine endgültige diagnostische Festlegung erst aus dem Verlauf heraus erfolgen kann.

Die Verfahren N-Back-Task und WCST können zwar als relevant in dem Sinne angesehen werden, dass auch bei diesen sowohl Cannabisabhängige als auch Schizophrene signifikant im Vergleich zu Gesunden beeinträchtigt sind - was u.a. für Verlauf und Prognose der Erkrankung von erheblicher Bedeutung ist. Diese Instrumente scheinen aber nicht geeignet für die Differenzialdiagnostik psychotischer Syndrome bei Cannabismissbrauch.

Gleichzeitig konnte durch die Studie die Annahme einer ausgeprägten Heterogenität der Population der komorbiden Patienten mit Cannabismissbrauch und psychotischer Störung bestätigt werden, was auf die Gefahr von Fehldiagnosen und die Notwendigkeit der verstärkten differenzialdiagnostischen Bemühungen hinweist. Keine Bestätigung ergab sich aus der vorliegenden Studie für die 'different pathway to schizophrenia'-Hypothese. Die besseren Leistungen Cannabis konsumierender Schizophrener im Vergleich zu Schizophrenen ohne Cannabiskonsum in den entsprechenden Studien könnten darauf zurückgeführt werden, dass zu einem Teil Patienten mit Cannabis-assoziiierter Psychose mit fehlender oder geringerer kognitiver Beeinträchtigung in die Untersuchungsgruppen mit vermeintlich schizophrenen Patienten eingeschlossen waren.

Vor einer unmittelbaren Nutzung in der klinisch-diagnostischen Praxis müsste die gefundene Diskriminanzfunktion einer größeren Studie validiert werden, am sinnvollsten mit Hilfe einer Kreuzvalidierung, eventuell im Rahmen einer Multicenter-Studie.

## 11 Literatur

- Aalto, S.; Brück, A.; Laine, M.; Nägren, K.; Rinne, J.O. (2005): Frontal and Temporal Dopamine Release during Working Memory and Attention Tasks in Healthy Humans: a Positron Emission Tomography Study Using the High-Affinity Dopamine D<sub>2</sub> Receptor Ligand [<sup>11</sup>C]FLB 457. *Journal of Neuroscience*, 25, S. 2471-2477
- Abi-Dargham, A. Mawlawi, O.; Lombardo, I.; Gil, R.; Martinez, D.; Huang, Y.; Hwang, D.-R.; Keilp, J.; Kochan, L.; Van Heertum, R.; Gorman, J.M. ; Laruelle, M. (2002): Prefrontal Dopamine D<sub>1</sub> Receptors and Working Memory in Schizophrenia. *Journal of Neuroscience*, 22, S. 3708-3719
- Abi-Dargham, A. (2004): Do we still believe in the dopamine hypothesis ? New data bring new evidence. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 7 Suppl. 1: S. 1-5
- Aceto, M.D.; Scates, S.M.; Lowe, J.A.; Martin, B.R. (1996): Dependence on delta 9-tetrahydrocannabinol: studies on precipitated and abrupt withdrawal. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 278, S. 1290-1295
- Adams, I.B.; Martin, B.R. (1996): Cannabis: pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction*, 91, S. 1585-1614
- Adamson, S.J.; Sellman, J.D. (2003): A prototype screening instrument for cannabis use disorder: the Cannabis Use Disorders Identification Test (CUDIT) in an alcohol-dependent clinical sample. *Drug and Alcohol Review*, 22, S. 309 - 315
- Addington, J.; Brooks, B.L. Addington, D. (2003): Cognitive functioning in first episode psychosis: initial presentation. *Schizophrenia Research*, 62, S.59-64
- Addington, J.; Saeedi, H.; Addington, D. (2005): The course of cognitive functioning in first episode psychosis: changes over time and impact on outcome. *Schizophrenia Research*, 78, S. 35-43
- Albus, M.; Hubmann, W.; Ehrenberg, Ch.; Forcht, U.; Mohr, F.; Sobizack, N.; Wahlheim, Ch.; Hecht, S. (1996): Neuropsychological impairment in first-episode and chronic schizophrenic patients. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 246, S. 249 - 255
- Aleman, A.; Hijman, R.; de Haan, E.H.F. ; Kahn, R.S. (1999): Memory Impairment in

- Schizophrenia: A Meta-Analysis. *American Journal of Psychiatry*, 156, S. 1358-1366
- Alger, B.E. (2002): Retrograde signaling in the regulation of synaptic transmission: focus on endocannabinoids. *Progress in Neurobiology*, 68, S. 247 - 286
- Almeida, P.P.; Novaes, M.A.; Bressan, R.A.; Lacerda, A.L. (2008): Review: executive functioning and cannabis use. *Rev. Bras Psiquitr.*, 30, S. 69 - 76
- Anderson, S.W.; Damasio, H.; Jones, R.D.; Tranel, D. (1991): Wisconsin Card Sorting Test Performance as a Measure of Frontal Lobe Damage. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 13, S. 909 - 922
- Andreasen, N.C. (1982): Negative Symptoms in Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 39, S. 784-788
- Andreasen, N.C.; Olsen, S. (1982): Negative vs. Positive Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 39, S. 789-794
- Andreasen, N.C. (1983): Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS), Iowa City: University of Iowa
- Andreasen, N.C. (1984): Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS), Iowa City: University of Iowa
- Andreasen, N.C.; Paradiso, S.; O'Leary, D.S. (1998): "Cognitive Dysmetria" as an Integrative theory of Schizophrenia: A Dysfunction in Cortical-Subcortical-Cerebellar Circuitry?, *Schizophrenia Bulletin*, 24, S. 203-218
- Andreasen, N.C.; Nopoulos, P.; Leary, D.S.; Miller, D.D.; Wassink, T. ; Flaum, M. (1999): Defining the phenotype of schizophrenia: cognitive dysmetria and its neural mechanisms. *Biological Psychiatry*, 46, S. 908-920
- Andréasson, S. Engström, A.; Allebeck, P. ; Rydberg, U. (1987): Cannabis and Schizophrenia: A Longitudinal Study of Swedish Conscripts. *Lancet*, 330, S. 1483-1486
- Antonova, E.; Sharma, T.; Morris, R.; Kumari, V. (2004): The relationship between brain structure and neurocognition in schizophrenia: a selective review. *Schizophrenia research*, 70, S. 117-145



- Appels, M.C.; Sitskoorn, M.M.; Westers, P.; Lems, E.; Kahn, R.S. (2003): Cognitive Dysfunction in Parents of Schizophrenic Patients Parallel the Deficits Found in Patients. *Schizophrenia Research*, 63, S.285-293
- Apud, J.A.; Mattay, V.; Chen, J.; Kolachana, B.S.; Callicott, J.H.; Rasetti, R.; Alce, G.; Iudicello, J.E.; Akbar, N.; Egan, M.F.; Goldberg, T.E. Weinberger, D.R. (2007): Tolcapone Improves Cognition and Cortical Information Processing in Normal Human Subjects. *Neuropsychopharmacology*, 32, S. 1011 - 1020
- Arendt, M.; Rosenberg, R.; Foldager, L. ; Perto, G. (2005): Cannabis-induced psychosis and subsequent schizophrenia-spectrum disorders: Follow-up study of 535 incident cases. *British Journal of Psychiatry*, 187, S. 510-515
- Arguello, P.A.; Jentsch, J.D. (2004): Cannabinoid CB1 receptor-mediated impairment of visuospatial attention in the rat. *Psychopharmacology*, 177, S. 141-150
- Arolt, V.; Ohrmann, P.; Rothermund, M. (2006): Schizophrenie und verwandte Störungen – Neurobiologie. In Förstl, H. , M. Hautzinger & G. Roth (Hrsg.): *Neurobiologie psychischer Störungen*, a.a.O., S. 343-386
- Arseneault, L.; Cannon, M.; Poulton, R.; Murray, R.; Caspi, A.; Moffitt, T.E. (2002): Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ*, 325. S. 1212-1213
- Arseneault, L.; Cannon, M.; Witton, J.; Murray, R.M. (2004): Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *British Journal of Psychiatry*, 184, S. 110-117
- Ashton, C.H. (2001): Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. *British Journal of Psychiatry*, 178, S. 101-106
- Axelrod, B.N.; Goldman, R.S.; Woodard, J.L. (1992): Interrater reliability in scoring the Wisconsin card sorting test. *The Clinical Neuropsychologist*, 6, S. 143 - 155
- Azad, S.C.; Eder, M.; Marsicano, G.; Lutz, B.; Zieglgänsberger, W.; Rammes, G. (2003): Activation of the Cannabinoid Receptor Type 1 Decreases Glutamatergic and GABAergic Synaptic Transmission in the Lateral Amygdala of the Mouse. *Learning and Memory*, 10, S. 116-128
- Babor, T.F.; Higgins-Biddle, J.C.; Saunders, J.B.; Monteiro, M.G. (2001): AUDIT - The Alcohol

## Use Disorders Identification Test - Guidelines for Use in Primary Care. Genf: WHO

- Baddeley, A. (2002): Is Working Memory Still Working? *European Psychologist*, 7, S. 85-97
- Barnett, J.H.; Jones, P.B.; Robbins, T.W.; Miller, U. (2007): Effects of the catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism on executive function: a meta-analysis of the Wisconsin Card Sort Test in schizophrenia and healthy controls. *Molecular Psychiatry*, 12, S. 502 - 509
- Baron-Cohen, S.; Leslie, A.M.; Frith, U. (1985): Does the autistic child have a “theory of mind”? *Cognition*, 21, S. 37-46
- Baruch, I.; Hemsley, D.R.; Gray, J.A. (1988): Differential performance of acute and chronic schizophrenics in a latent inhibition task. *Journal of Nervous and Mental Diseases*, 176, S. 598-606
- Bayer, T.A.; Falkai, P.; Maier, W. (1999): Genetic and non-genetic vulnerability factors in schizophrenia: the basis of “two hit hypothesis”. *Journal of Psychiatric Research*, 33, S. 543-548
- Beblo, T. (2004): Neuropsychologie affektiver Störungen. In Lautenbacher S. & Gauggel: *Neuropsychologie psychischer Störungen*, Berlin: Springer, S. 177 - 197
- Bechara, A.; Damasio, A.R.; Damasio, H.; Anderson, S.W. (1994): Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*, 50, S. 7-15
- Bechara, A.; Damasio, H.; Tranel, D.; Damasio, A.R. (1997): Deciding Advantageously Before Knowing the Advantageous Strategy. *Science*, 275, S. 1293-1295
- Bechara, A.; Damasio, H. (2002): Decision-making and addiction (part I): impaired activation of somatic states in substance dependent individuals when pondering decisions with negative future consequences. *Neuropsychologia*, 40, S. 1675 - 1689
- Bechara, A.; Dolan, S.; Hindes, A. (2002): Decision-making and addiction (part II): myopia for the future or hypersensitivity to reward? *Neuro-psychologia*, 40, S. 1690-1705
- Bechara, A. (2005): Decision making, impulse control and loss of willpower to resist drugs: a neurocognitive perspective, *Nature Neuroscience*, 11, S. 1458-1462

- Beck, A. T. ; Hautzinger, M. ; Bailer, M.; Worall, H. ; Keller, F. (1995): Beck-Depressions-Inventar BDI. Bern: Huber
- Bell, M.D.; Lysaker, P.H.; Milstein, R.M.; Beam-Goulet, J.L. (1994): Concurrent validity of the cognitive component of schizophrenia: Relationship of PANSS scores to neuropsychological assessments. *Psychiatry Research*, 54, S. 51 - 58
- Bell, M. D.; Greig, T.C.; Kaplan, E.; Bryson, G. (1997): Wisconsin card sorting test dimensions in schizophrenia: Factorial, predictive, and divergent validity. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 19, S. 993 -941
- Beneke, M. (1987): Methodische Untersuchungen zur Hamilton-Angst-Skala. *Pharmacopsychiatry*, 20, S. 249 - 255
- Berke, J.D.; Hymaan, S.E. (2000): Addiction, Dopamine, and the Molecular Mechanisms of Memory. *Neuron*, 25, S. 515-532
- Berman, K.F.; Illowsky, B.P.; Weinberger, D.R. (1988): Physiological Dysfunction of Dorsolateral Prefrontal Cortex in Schizophrenia. IV. Further Evidence for Regional and Behavioral Specificity. *Archives of General Psychiatry*, 45, S. 616 - 622
- Berridge, K.C. (2007): The debate over dopamine's role in reward: the case for incentive salience. *Psychopharmacology*, 191, S. 391-431
- Bersani, G.; Orlandi, V.; Kotzalidis, G.D.; Pancheri, P. (2002): Cannabis and Schizophrenia: impact on onset, course, psychopathology and outcomes. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 252, S. 86-92
- Bertolino, A.; Esposito, G.; Callicott, J.H.; Matthey, V.S.; Van Horn, J.D.; Frank, J.A.; Berman, K.F. Weinberger, D.R. (2000): Specific Relationship Between Prefrontal Neuronal N-Acetylaspartate and Activation of the Working Memory cortical Network in Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 157, S. 26-33
- Bianchi, G.N.; Fergusson, D.M. (1977): The effect of mental state on EPI scores. *British Journal of Psychiatry*, 131, S. 306 - 309
- Birbaumer, N.; Schmidt, R.F. (2006): Biologische Psychologie. Heidelberg:Springer
- Blakemore, S.J.; Wolpert, D.M. ; Frith, C.D. (1998): Central cancellation of self-produced tickle

sensation. *Nature Neuroscience*, 1, S. 635-640

- Blakemore, S.J.; Smith, J.; Steel, R.; Johnstone, C.E.; Frith, C.D. (2000): The perception of self-produced sensory stimuli in patients with auditory hallucinations and passivity experiences: Evidence for a breakdown in self-monitoring. *Psychological Medicine*, 30, S. 1131-1139
- Block, R.I.; O'Leary, D.S.; Erhardt, J.C.; Augustinack, J.C. Ghoneim, M.M.; Arndt, S. ; Hall, J.A. (2000): Effects of frequent marijuana use on brain tissue volume and composition. *NeuroReport*, 11, S. 491-496
- Blum, K.; Braverman, E.R.; Holder, J.M.; Lubar, J.F.; Monastra, V.J.; Miller, D.; Lubar, J.O.; Chen, T.J. ; Comings, D.E. (2000): Reward deficiency syndrome: a biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive, and compulsive behaviors. *Journal of Psycho-active Drugs*, 32, Suppl.:i-iv, S. 1-112
- Böning, J. (2005): Neurobiologische (und klinische) Aspekte des Suchtgedächtnisses. *Schriftenreihe der Saaleklinik*, Band 1, S. 15 - 35
- Bolla, K.I.; Brown, K.; Eldreth, D.; Tate, K.; Cadet, J.L. (2002): Dose-related neurocognitive effects of marijuana use. *Neurology*, 59, S. 1337-1343
- Bolla, K.I.; Eldreth, D. A.; Matochik, J.A. ; Cadet, J.L. (2005): Neural substrates of faulty decision-making in abstinent marijuana users. *Neuroimage*, 26, S. 480-492
- Bonnet, U.; Harries-Hedder, K.; Leweke, F.M.; Schneider, U.; Tossmann, H.P. (2006): Cannabisbezogene Störungen. In *Schmidt, L.G., Gastpar, M., Falkai, P. & Gaebel, W. (Hrsg.): Evidenzbasierte Suchtmedizin. Behandlungsleitlinie substanzbezogene Störungen*, Köln: Deutscher Ärzteverlag, S. 143 - 170
- Boucart, M.; Mobarek, N.; Cuervo, C.; Danion, J.M. (1999): What is the nature of increased Stroop interference in schizophrenia? *Acta Psychologica*, 101, S. 3 - 25
- Bovasso, G.B. (2001): Cannabis Abuse as a Risk Factor for Depressive Symptoms. *American Journal of Psychiatry*, 158, S. 2033-2037
- Bowirrat, A.; Oscar-Bermann, M. (2005): Relationship between dopaminergic transmission, alcoholism, and Reward Deficiency syndrome, *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuro-psychiatric Genetics*, 132 B, S. 29-37

- Boydell, J.; van Os, J.; Lambri, M.; Castle, D.; Allardyce, J.; McCreadie, R.G. Murray, R.M. (2003): Incidence of schizophrenia in south-east London between 1965 and 1997. *British Journal of Psychiatry*, 182, S. 45-49
- Boydell, J.; van Os, J.; Caspi, A.; Kennedy, N.; Giouroukou, E.; Fearon, P.; Farrell, M. ; Murray, R.M. (2006): Trends in cannabis use prior to first presentation with schizophrenia, in South-East London between 1965 and 1999. *Psychological Medicine*, 36, S. 1441-1446
- Braff, D.L.; Light, G.A. (2004): Preattentional and attentional cognitive deficits as targets for treating schizophrenia. *Psychopharmacology*, 174, S. 75-85
- Braus, D.F. (Hrsg.) (2005): Schizophrenie. Bildgebung – Neurobiologie – Pharmakotherapie. Stuttgart: Schattauer
- Braus, D.F. (2005): Klinische Befunde zu Sensomotorik und Perzeption. In Braus, D.F.(Hrsg.): *Schizophrenie, a.a.O. a, S. 187-197*
- Brébion, G.; Smith, M.J.; Gorman, J.M.; Amador, X. (1996): Reality monitoring failure in schizophrenia: The role of selective attention. *Schizophrenia Research*, 22, S. 173 - 180
- Brickenkamp, R. (2002): Test d2 Aufmerksamkeits-Belastungs-Test. Göttingen: Hogrefe
- Brown, A.S.; Vinogradov, S.; Kremen, W.S.; Poole, J.H.; Deicken, R.F.; Penner, J.D.; McKeague, I.W. Kochetkova, A.; Kern, D. ; Schaefer, C.A. (2009): Prenatal Exposure to Maternal Infection and Executive Dysfunction in Adult Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 166, S. 683-690
- Brüne, M. (2005): „Theory of Mind“ in Schizophrenia: A Review of the Literature, *Schizophrenia Bulletin*, 31, S. 21 - 42
- Brüne, M. (2008): Soziale Kognition – Psychologie. In Kircher, T. & S. Gauggel: *Neuropsychologie der Schizophrenie*, a.a.O., S. 347-356
- Brunet-Gouet, E.; Decety, J. (2006): Social brain dysfunctions in schizophrenia: A review of neuroimaging studies. *Psychiatry Research*, 148, S. 75-92
- Büchel, C.; Brassen, S.; Braus, D.F. (2005): Funktionelle und effektive Konnektivität. In Braus, D.F.(Hrsg.): *Schizophrenie, a.a.O., S. 173 - 185*

- Bunney, W.E.; Bunney, B.G. (2000): Evidence for a common dorsolateral prefrontal cortical parallel circuit in schizophrenia. *Brain Research Reviews*, 31, S. 138 - 146
- Burdick, K.E.; Lencz, T.; Funke, B.; Finn, C.T.; Szeszko, P.R.; Kane, J.M. Kucherlapati, R. Malhotra, A.K. (2006): Genetic variation in *DTNBP1* influences general cognitive ability. *Human Molecular Genetics*, 15, S.1563-1568
- Bustini, M.; Stratta, P.; Daneluzzo, E.; Pollice, R.; Prosperini, P.; Rossi, A. (1999): Tower of Hanoi and WCST performance in schizophrenia: problem-solving capacity and clinical correlates. *Journal of Psychiatric Research*, 33, S. 285 - 290
- Cahill, C.; Silbersweig, D. ; Frith, C.D. (1996): Psychotic experiences induced in deluded patients using distorted auditory feedback. *Cognitive Neuropsychiatry*, 1, S. 201 - 211
- Caine, S.B.; Heinrichs, S.C.; Coffin, V.L.; Koob, G.F. (1995): Effects of the dopamine D1 antagonist SCH 23390 microinjected into the accumbens, amygdale or striatum on cocaine self-administration in the rat. *Brain Research*, 692, S. 47-56
- Callicott, J.H.; Bertolino, A.; Mattay, V.S.; Langheim, F.J.P.; Duyn, J.; Coppola, R.; Goldberg, T.E.; Weinberger, D.R. (2000): Physiological Dysfunction of the Dorsolateral Prefrontal Cortex in Schizophrenia Revisited. *Cerebral Cortex*, 10, S. 1078-1092
- Callicott, J.H.; Egan, M.F.; Mattay, V.S.; Bertolino, A.; Bone, A.D.; Verchinski, B. Weinberger, D.R. (2003): Abnormal fMRI Response of the Dorsolateral Prefrontal Cortex in Cognitively Intact Siblings of Patients With Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 160, S. 709-719
- Cannon, J.H.; Kaprio, J.; Lonnquist, J.; Huttunen, M.; Koskenvuo, M. (1998): The genetic epidemiology of schizophrenia in a Finnish twin cohort. A population-based modeling study. *Archives of General Psychiatry*, 55, S. 67-74
- Cannon, T.D. ; Hennah, W.; van Erp, T.G.M.; Thompson, P.M.; Lonnqvist, J.; Huttunen, M.; Gasperoni, T.; Tuulio-Henriksson, A. Pirkola, T.; Toga, A.W.; Kaprio, J.; Mazziotta, J. ; Peltonen, L. (2005): Association of *DISC1/TRAX* Haplotypes With Schizophrenia, Reduced Prefrontal Gray Matter, and Impaired Short- and Long-term Memory, *Archives of General Psychiatry*, 62, S. 1205-1213
- Cannon, T.D. ; Glahn, D.C., ; Junghoon, K., ; Erp Van, T.G.M., Karlsgodt, K., ; Cohen, M.S., Nuechterlein, K.H., ; Bava, S., ; Shirinyan, D. (2005): Dorsolateral Prefrontal Cortex Activity During Maintenance and Manipulation of Information in Working Memory in Patients With Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 62, S. 1071-1080

- Cantor-Graae, E.; Nordström, L.G.; McNeil, T.F. (2001): Substance abuse in schizophrenia: a review of the literature and a study of correlates in Sweden. *Schizophrenia Research*, 48, S. 69-82
- Cao, Q.; Martinez, M.; Zhang, J.; Sanders, A.R.; Badner, J.A.; Cravchik, A.; Markey, C.J.; Beshah, E.; Guroff, J.J.; Maxwell, M.E.; Kazuba, D.M.; Whiten, R.; Goldin, L.R.; Gershon, E.S.; Gejman, P.V. (1997): Suggestive Evidence for a Schizophrenia Susceptibility Locus on Chromosome 6q and a Confirmation in an Independent Series of Pedigrees. *Genomics*, 43, S. 1-8
- Carter, B.L.; Tiffany, S.T. (1999): Meta-analysis of cue-reactivity in addiction research. *Addiction*, 94, S. 327-340
- Carter, C.S.; Mintun, M.; Nichols, T.; Cohen, J.D. (1997): Anterior Cingulate Gyrus Dysfunction and Selective Attention Deficits in Schizophrenia: ( $^{15}\text{O}$ ) $\text{H}_2\text{O}$  PET Study During Single-Trial Stroop Task Performance. *American Journal of Psychiatry*, 154, S. 1670 - 1675
- Carter, C.S.; Perlstein, W.; Ganguli, R.; Brar, J.; Mintun, M.; Cohen, J.D. (1998): Functional Hypofrontality and Working Memory Dysfunction in Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 155, S. 1285-1287
- Carter, E.; Wang, X.-J. (2007): Cannabinoid-Mediated Disinhibition and Working Memory: Dynamical Interplay of Multiple Feedback Mechanisms in a Continuous Attractor Model of Prefrontal Cortex. *Cerebral Cortex*, 17, S. i16 - i26
- Caspi, A.; Moffitt, T.E.; Cannon, M.; McClay, J.; Murray, R.; Harrington, H.; Taylor, A.; Arseneault, L.; Williams, B.S.; Braithwaite, A.; Poulton, R.; Craig, I. (2005): Moderation of the Effect of Adolescent-Onset of Cannabis Use on Adult Psychosis by a Functional Polymorphism in the Catechol-O-Methyltransferase Gene: Longitudinal evidence of a Gene X Environment Interaction. *Biological Psychiatry*, 57, S. 1117-1127
- Castle, D.J.; Solowij, N. (2004): Acute and subacute psychomimetic effects of cannabis in humans. In Castle, D.J. & Murray, R. (Eds.): *Marijuana and Madness, a.a.O.*, S. 41-53
- Castle, D. J.; Murray, R. (Eds.) (2004): *Marijuana and Madness. Psychiatry and Neurobiology.* Cambridge: University Press
- Caton, C.L.M.; Drake, R.E.; Hasin, D.S.; Dominguez, B.; Shrout, P.E.; Samet, S.; Schanzer, B. (2005): Differences Between Early-Phase Primary Psychotic Disorders With Concurrent Substance Use and Substance-Induced Psychoses. *Archives of General Psychiatry*, 62, S. 137-145

- Caton, C.L.M.; Hasin, D.S.; Shrout, P.E.; Drake, R.E.; Dominguez, B.; First, M.B.; Samet, S. ; Schanzer, B. (2007): Stability of early-phase primary disorders with concurrent substance use and substance-induced psychosis. *British Journal of Psychiatry*, 190, S. 105-111
- Cattapan-Ludewig, K.; Ludewig, S.; Sirot, E.J.; Etzensberger, M.; Hasler, F. (2005): Warum rauchen Schizophreniepatienten? *Nervenarzt*, 76, S. 287 - 294
- Chambers, R.A.; Krystal, J.H.; Self, D.W. (2001): A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 50, S. 71-83
- Chan, P.C.; Sills, R.C.; Braun, A.G.; Hasemann, J.K.; Bucher, J.R. (1996): Toxicity and Carcinogenicity of Delta 9-Tetrahydro-cannabinol in Fischer Rats and B6C3F1 Mice. *Fundamental and Applied Toxicology*, 30, S. 109 - 117
- Chan, R.C.K.; Chen, E.Y.H.; Cheung, E.F.C.; Chen, R.Y.L.; Cheung, H.K. (2004): Problem-solving ability in chronic schizophrenia. A comparison study of patients with traumatic brain injury. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 254, S. 236-241
- Chao, S.Z.; Ariano, M.A.; Peterson, D.A. ; Wolf, M.E. (2002): D1 dopamine receptor stimulation increases GluR1 surface expression in nucleus accumbens neurons. *Journal of Neurochemistry*, 83, S. 704-712
- Chaudry, H.R.; Moss, H.B.; Bashir, A.; Suliman, T. (1991): Cannabis psychosis following bhang ingestion. *British Journal of Addiction*, 86, S. 1075-1081
- Chen, E.Y.H.; Wong, A.W.S.; Chen, R.Y.L.; Au, J.W.Y. (2001): Stroop interference and facilitation effects in first-episode schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*, 48, S. 29-44
- Chopra, G.S.; Smith, J.W. (1974): Psychotic Reactions Following Cannabis Use in East Indians. *Archives of General Psychiatry*, 30, S. 24-27
- Chou, F.H.; Chung, S.Y.; Lung, F.W.; Yu, Y.W. (1998): The related factors between the positive and negative syndrome scale (PANSS) and the Wisconsin Card Sorting Test (WCST) in schizophrenic patients. *Kaohsiung Journal of Medicine Science*, 14, S. 330 - 338
- CIPS (Hrsg.) (1996): Internationale Skalen für Psychiatrie, Göttingen: Beltz Test GmbH, 4.Aufl.
- Cohen, J.D.; Dunbar, K.; McClelland, J.L. (1990): On the control of automatic processes: A parallel distributed processing account of the Stroop effect. *Psychological Review*, 97, S. 332-



361

- Cohen, J.D.; Servan-Schreiber, D. (1992): Context, cortex, and dopamine: A connectionist approach to behavior and biology in schizophrenia. *Psychological Review*, 99, S. 45 - 77
- Comings, D.E.; Blum, K. (2000): Reward deficiency syndrome: genetic aspects of behavioral disorders. *Progress in Brain Research*, 126, S. 325-341
- Conklin, H.; Curtis, C.E.; Calkins, M.E.; Iacono, W.G. (2005): Working memory functioning in schizophrenia patients and their first-degree relatives: cognitive functioning shedding light on etiology. *Neuropsychologia*, 43, S. 930-942
- Corbetta, M.; Miezin, F.M.; Dobmeyer, S.; Shulman, G.L.; Petersen, S.E. (1991): Selective and divided attention during visual discriminations of shape, color, and speed: functional anatomy by positron emission tomography. *Journal of Neuroscience*, 11, S. 2383-2402
- Cornblatt, B.A.; Malhotra, A.K. (2001): Impaired attention as an endophenotype for molecular genetic studies of schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics*, 105, S. 11-15
- Coulston, C.M.; Perdices, M.; Tennant, C.C. (2007): The neuropsychological correlates of cannabis use in schizophrenia: lifetime abuse/dependence, frequency of use, and the recency of use. *Schizophrenia Research*, 96, S. 169-184
- Cox, W.M.; Hogan, L.M.; Kristian, M.R.; Race, J.H. (2002): Alcohol attentional bias as a predictor of alcohol abusers' treatment outcome. *Drug and Alcohol Dependence*, 68, S. 237-243
- Coyle, J.T. (2004): The GABA-glutamate connection in schizophrenia: which is the proximate cause ? *Biochemical Pharmacology*, 68, S. 1507-1514
- Curran, V.H.; Brignell, C.; Fletcher, S.; Middleton, P.; Henry, J. (2002): Cognitive and subjective dose-response effects of acute oral  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC) in infrequent cannabis users. *Psychopharmacology*, 164, S. 61-70
- Dean, B.; Sundram, S.; Bradbury, R.; Scarr, E.; Copolev, D. (2001): Studies on ( $^3\text{H}$ )CP-55940 binding in the human central nervous system: regional specific changes in the density of cannabinoid-1 receptors associated with schizophrenia and cannabis use. *Neuroscience*, 103, S. 9-15
- Degenhardt, L. (2003): The link between cannabis use and psychosis: furthering the debate.

*Psychological Medicine*, 33, S. 3-6

Degenhardt, L.; Hall, W.; Lynskey, M. (2001): Comorbidity between Cannabis use and psychosis: Modelling some possible relationships. *National Drug and Alcohol Research Centre (NDARC), Technical Report Number 121*, University of New South Wales, Sydney, Australia, ISBN No. 07 334 1792 2

Dennis, N.A.; Need, A.C.; LaBar, K.S.; Waters-Metenier, S. Cirulli, E.T.; Kragel, J.; Goldstein, D.B. ; Cabeza, R. (2009): *COMT Val<sup>108/158</sup>Met Genotype Affects Neural but not Cognitive Processing in Healthy Individuals. Cerebral Cortex*, Vol. 0, bhp 132, Online-Version

Dervaux, A.; Goldberger, C.; Laqueille, X.; Krebs, M.-O. (2004): Cannabis and psychosis. *British Journal of Psychiatry*, 185, S. 352

D'Esposito, M.; Postle, B.R.; Rypma, B. (2000): Prefrontal cortical contributions to working memory: evidence from event-related fMRI studies. *Experimental Brain Research*, 133, S. 3-11

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, ; Psychotherapie und; Nervenheilkunde; DGPPN (2005): S 3 Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie. Band 1- Behandlungsleitlinie Schizophrenie. Steinkopff-Verlag, Darmstadt

Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen (2007): DHS-Info Cannabis - Basisinformation. Hamm:DHS-Verlag

Devane, W.A.; Dysarz, F.A.; Johnson, M.R.; Melvin, L.S.; Howlett, A.C. (1988): Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Molecular Pharmacology*, 34, S. 605-613

Devane, W.A. ; Hanus, L.; Breuer, A.; Pertwee, R.G.; Stevenson, L.A.; Griffin, G.; Gibson, D.; Mandelbaum, A.; Etinger, A. ; Mechoulam, R- (1992): Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*, 258, S. 1946 - 1949

De Vries, T.J.; Shippenberg, T.S. (2002): Neural Systems Underlying Opiate Addiction. *Journal of*

*Neuroscience*, 22, S. 3321-3325

Diana, M.; Melis, M.; Muntoni, A.L.; Gessa, G.L. (1998): Mesolimbic dopaminergic decline after cannabinoid withdrawal. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95, S. 10269-10273

Diana, M.A.; Levenes, C.; Mackie, K.; Marty, A. (2002): Short-Term Retrograde Inhibition of GABAergic Synaptic Currents in Rat Purkinje Cells Is Mediated by Endogenous Cannabinoid. *Journal of Neuroscience*, 22, S. 200-208

Dieterle, D.M.; Albus, M.I.; Eben, E.; Ackenheil, M.; Rockstroh, W. (1986): Preliminary Experiences and Results with the Munich Version of the Andreasen Scale. *Pharmacopsychiatry*, 19, S. 96 - 100

Dilling, H.; Mombour, W.; Schmidt, M.H. (Hrsg.) (1991): Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10, Kapitel V (F), Bern: Huber

Dom, G.; Sabbe, B.; Hulstijn, W.; Van den Brink, W. (2005): Substance use disorders and the orbitofrontal cortex. Systematic review of behavioral decision-making and neuroimaging studies. *British Journal of Psychiatry*, 187, S. 209-220

Drogenbeauftragte der Bundesregierung (2009): Drogenbericht 2009, Bundesministerium für Gesundheit, 11055 Berlin [www.drogenbeauftragte.de](http://www.drogenbeauftragte.de)

D'Souza, D.C.; Cho, H.-S.; Perry, E.B.; Krystal, J.H. (2004): Cannabinoid 'model' psychosis, dopamine-cannabinoid interactions and implications for schizophrenia. In *Castle, D. & R. Murray (Eds.): Marijuana and Madness, a.a.O. a, S. 142-165*

D'Souza, D.C.; Perry, E.; MacDougall, L.; Ammerman, Y.; Cooper, T.; Wu, Y.-t.; Braley, G.; Gueorguieva, R.; Krystal, J.H. (2004): The Psychotomimetic Effects of Intravenous Delta-9-Tetrahydrocannabinol in Healthy Individuals: Implications for Psychosis. *Neuropsychopharmacology*, 29b, S. 1558-1572

D'Souza, D.C. (2007): Cannabinoids and Psychosis. *International Review of Neurobiology*, 78, S. 289-326

D'Souza, D.C.; Abi-Saab, W.M.; Madonick, S.; Forselius-Bielen, K.; Doersch, A.; Braley, G.; Gueorguieva, R.; Cooper, T.B.; Krystal, J.H. (2005): Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: Implications for cognition, psychosis, and addiction. *Biological Psychiatry*, 57, S. 594-608

- Egan, M.F.; Goldberg, T.E.; Kolachana, B.S.; Callicott, J.H.; Mazzanti, C.M.; Straub, R.E.; Goldberg, D. Weinberger, D.R. (2001): Effect of COMT Val<sup>108/158</sup>Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98, S. 6917-6922
- Egan, M.F.; Straub, R.E.; Goldberg, T.E.; Yakub, I.; Callicott, J.H.; Hariri, A.R.; Mattay, V.S.; Bertolino, A.; Hyde, T.M.; Shannon-Weickert, C. Akil, M.; Crook, J.; Vakkalanka, R.K.; Balkissoon, R.; Gibbs, R.A.; Kleinman, J.E. Weinberger, D.R. (2004): Variation of GMR3 affects cognition, prefrontal glutamate, and risk of schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101, S. 12604-12609
- Egerton, A.; Allison, C.; Brett, R.R.; Pratt, J.A. (2006): Cannabonoids and prefrontal cortical function: Insights from preclinical studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 30. S. 680-695
- Ehrenreich, H.; Rinn, T.; Kunert, H.J.; Moeller, M.R.; Poser, W.; Schilling, L.; Gigerenzer, G.; Hoehe, M.R. (1999): Specific Attentional Dysfunction in Adults Following Early Start of Cannabis Use. *Psychopharmacology*, 142, S. 295-301
- Eldreth, D.A.; Matochik, J.A.; Cadet, J.L.; Bolla, K.I. (2004): Abnormal brain activity in prefrontal brain regions in abstinent marijuana users. *Neuroimage*, 23, S. 914 - 920
- Emrich, H.M.; Leweke, F.M.; Schneider, U. (1997): Towards a Cannabinoid Hypothesis of Schizophrenia: Cognitive Impairments Due to Dysregulation of the Endogenous Cannabinoid System. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 56, S. 803-807
- Epping-Jordan, M.P.; Markou, A.; Koob, G.F. (1998): The dopamine D1-receptor antagonist SCH 23390 injected into the dorsolateral bed nucleus of the stria terminalis decreased cocaine reinforcement in the rat. *Brain Research*, 784, S. 105-115
- Evans, A.H.; Pavese, N.; Lawrence, A.D.; Tai, Y.F.; Appel, S.; Doder, M.; Brooks, D.J.; Lees, A.J.; Piccini, P. (2006): Compulsive drug use linked to sensitized ventral striatal dopamine transmission. *Ann Neurol*, 59, S. 852-858
- Evans, C.E.Y.; Bowman, C.H.; Turnbull, O.H. (2005): Subjective Awareness on the Iowa Gambling Task: The Key Role of Emotional Experience in Schizophrenia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 27, S. 656-664
- Everett, J.; Lavoie, K.; Gagnon, J.-F.; Gosselin, N. (2001): Performance of patients with schizophrenia on the Wisconsin Card Sorting Test (WCST). *Journal of Psychiatry and*

*Neuroscience*, 26, S. 23 - 30

Everitt, B.J.; Dickinson, A.; Robbins, T.W. (2001): The neuropsychological basis of addictive behavior. *Brain Research Review*, 36, S. 129-138

Everitt, B.J.; Wolf, M.E. (2002): Psychomotor Stimulant Addiction: A Neural System Perspective, *Journal of Neuroscience*, 22, S. 3312-3320

Everitt, B.J.; Robbins, T.W. (2005): Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nature Neuroscience*, 8, S. 1481-1489

Fähndrich, E. ; Stieglitz, R.D. (2000): Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie (AMDP): Das AMDP-System, Manual zur Dokumentation psychiatrischer Befunde, 7. unveränderte Auflage, Hogrefe-Verlag

Falkai, P. (2008): Diagnose, Ätiologie und Neuropathologie der Schizophrenie. In Kircher, T. & S. Gauggel: *Neuropsychologie der Schizophrenie*, a.a.O., S. 36-43

Fallgatter, A.; Langer, J. (2008): Wahrnehmung – Psychologie. In Kircher, T. & S. Gauggel: *Neuropsychologie der Schizophrenie*, a.a.O., S. 145-154

Fan, J.; McCandliss, B.D.; Fosseella, J.; Flombaum, J.I.; Posner, M.I. (2005): The activation of attentional networks. *Neuroimage*, 26, S. 471-479

Farrer, C.; Frank, N. (2007): Self-monitoring in Schizophrenia. *Current Psychiatry Reviews*, 3, S. 243-251

Farrer, C.; Franck, N.; Georgieff, N.; Frith, C.D.; Decety, J. ; Jeannerod, M. (2003): Modulating the experience of agency: a positron emission tomography study. *Neuroimage*, 18, S. 324-333

Faustman, W.O.; Bardgett, M.; Fauli, K.F.; Pfefferbaum, A.; Csernansky, J.G. (1999): Cerebrospinal fluid glutamate inversely correlates with positive symptom severity in unmedicated male schizophrenic/schizoaffective patients. *Biological Psychiatry*, 45, S. 68-75

Favrat, B.; Ménétrey, A.; Augsburger, M.; Rothuizen, L.E.; Appenzeller, M.; Buclin, T.; Pin, M.; Mangin, P. ; Girod, C. (2005): Two cases of "cannabis acute psychosis" following the administration of oral cannabis. *BMC Psychiatry*, 5

- Fergusson, D.M.; Horwood, L.J.; Swain-Campbell, N.R. (2003): Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. *Psychological Medicine*, 33, S. 15-21
- Fernandez-Espejo, E. Viveros, M.P.; Nunez, L.; Ellenbroek, B.A. Rodriguez de Fonseca, F. (2009): Role of cannabis and endocannabinoids in the genesis of schizophrenia. *Psychopharmacology*, (Epub ahead of print)
- Ferstl, R.; Hanewinkel, R.; Krag, P. (1994): Is the Modality-Shift Effect Specific for Schizophrenia Patients. *Schizophrenia Bulletin*, 20, S. 367-373
- Ferstl, R. (2005): Störungen durch psychotrope Substanzen: Ätiologie/Bedingungsanalyse. In Perrez, M. & U. Baumann (Hrsg.): *Lehrbuch Klinische Psychologie – Psychotherapie*, Bern, Huber, S. 769-781
- Fletcher, J.M.; Page, J.B.; Francis, D.J.; Copeland, K.; Naus, M.J.; Davis, C.M.; Morris, R.; Krauskopf, D.; Satz, P. (1996): Cognitive Correlates of Long-term Cannabis Use in Costa Rican Men. *Archives of General Psychiatry*, 53, S. 1051-1057
- Foll, B.L.; Galo, A.; Le Strat, Y.; Lu, L.; Gorwood, P. (2009): Genetics of dopamine receptors and drug addiction: a comprehensive review. *Behavior Pharmacology*, 20, S. 1-17
- Forbes, N.F.; Carrick, L.A.; McIntosh, A.M.; Lawrie, S.M. (2009): Working memory in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychological Medicine*, 39, S. 889-905
- Ford, J.M. (2003): Schizophrenia: the broken P300 and beyond. *Psychophysiology*, 36, S. 667-682
- Förstl, H.; Hautzinger, M.; Roth, G. (2006): *Neurobiologie psychischer Störungen*. Springer Heidelberg
- Franck, N.; Farrer, C.; Georgieff, N.; Marie Cardine, M.; Dalery, J. ; d'Amato, T. ; Jeannerod, M. (2001): Defective recognition of one's own actions in patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 158, S. 454 - 459
- Frank, M.J.; Seeberger, L.C.; O'Reilly, R.C. (2004): By carrot or by stick: cognitive reinforcement learning in parkinsonism. *Science*, 306, S. 1940 - 1943
- Franken, I.H.A. (2003): Drug craving and addiction: integrating psychological and neuropsychopharmacological approaches. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 27, S. 563-579

- Friedman, J.I.; Temporini, H.; Davis, K.L. (1999): Pharmacological strategies for augmenting cognitive performance in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 45, S. 1-16
- Friedman, J.I. (2004): Cholinergic targets for cognitive enhancement in schizophrenia: focus on cholinesterase inhibitors and muscarin agonists. *Psychopharmacology*, 174, S. 45-53
- Friston, K.J.; Frith, C.D. ; Liddle, P.F.; Frackowiak, R.S.J. (1993): Functional connectivity: the principal-component analysis of large (PET) data sets. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 13, S. 5 - 14
- Friston, K.J.; Frith, C.D. (1995): Schizophrenia: a disconnection syndrome? *Clinical Neuroscience*, 3, S. 89-97
- Friston, K.J. (2002): Dysfunctional connectivity in schizophrenia. *World Psychiatry*, 1, S. 66-71
- Frith, C.D. (1992): The Cognitive Neuropsychology of Schizophrenia. Hove: Lawrence Erlbaum Associates
- Frith, C.D. (1996): Neuropsychology of schizophrenia. What are the implications and experimental abnormalities for the neurobiology of schizophrenia? *British Medical Bulletin*, 52, S. 618-626
- Frith, C.D.; Johnstone, E.C. (2003): Schizophrenia. Oxford/New York: Oxford University Press
- Frith, C.D. (2005): The neural basis of hallucinations and delusions. *Comptes Rendus Biologies*, 328, S. 169-175
- Garavan, H.; Stout, J.C. (2005): Neurocognitive insights into substance abuse. *Trends in Cognitive Sciences*, 9, S. 195-201
- Gardner, E.L. (2005): Endocannabinoid signaling system an brain reward. emphasis on dopamine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 81, S. 263-284
- Gauggel, S. ; Rathgeber, K. (2002): Neuropsychologie affektiver Störungen: Eine selective Übersicht. *Zeitschrift für Neuropsychologie*, 13, S. 301-312
- Glahn, D.C.; Therman, S.; Manninen, M.; Huttunen, M.; Kaprio, J.; Lönquist, J.; Cannon, T.D. (2003): Spatial Working Memory as an Endophenotype for schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 53, S. 624-626

- Glahn, D.C.; Ragland, J.D.; Abramoff, A.; Barret, J.; Laird, A.R.; Bearden, C.E.; Velligan, D.I. (2005): Beyond hypofrontality: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia. *Human Brain Mapping*, 25, S. 60-69
- Gnys, J.A.; Willis, W.G. (1991): Validation of executive function task with young children. *Developmental Neuropsychology*, 7, S. 487 - 501
- Goff, D.C.; Coyle, J.T. (2001): The Emergic Role of Glutamate in the Pathophysiology and Treatment of Schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 158, S. 1367- 1377
- Goldberg, T.E.; Weinberger, D.R.; Berman, K.F.; Pliskin, N.H.; Podd, M.H. (1987): Further Evidence for Dementia of the Prefrontal Type in Schizophrenia ? A Controlled Study of Teaching the Wisconsin Card Sorting Test. *Archives of General Psychiatry*, 44, S. 1008 - 1014
- Goldberg, T.E.; Kelsoe, J.R.; Weinberger, D.R.; Pliskin, N.H.; Kirwin, P.D.; Berman, K.F. (1988): Performance of Schizophrenic Patients on Putative Neuropsychological tests of frontal Lobe Function. *International Journal of Neuroscience*, 42, S. 51 - 58
- Goldberg, T.E.; Weinberger, D.R. (1994): Schizophrenia, training paradigms, and the Wisconsin Card Sorting Test redux. *Schizophrenia Research*, 11, S. 291 - 296
- Goldberg, T.E.; Egan, M.F.; Gscheidle, T.; Coppola, R.; Weickert, T.; Kolachana, B.S.; Goldman, D.; Weinberger, D.R. (2003): Executive Subprocesses in Working Memory. Relationship to Catechol-O-methyltransferase Val158Met Genotype and Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 60, S. 889-896
- Goldman-Rakic, P.S. (1994): Working Memory Dysfunction in Schizophrenia. *Journal of Neuropsychiatry*, 6, S. 348-357
- Goldman-Rakic, P.S. (1996): Regional and cellular fractionation of working memory. *Proceedings of the National Academy of Science (USA)*, 93, S. 13473-13480
- Goldman-Rakic, P.S. (1999): The Relevance of the Dopamine-D<sub>1</sub> Receptor in the Cognitive Symptoms of Schizophrenia. *Neuro-psychopharmacology*, 21, S. S170-S180
- Goldstein, R.Z.; Volkow, N.D. (2002): Drug Addiction and Its Underlying Neurobiological Basis: Neuroimaging Evidence for the Involvement of the Frontal Cortex, *American Journal of Psychiatry*, 159, S. 1642-1652



- Gonzalez, R.; Carey, C.; Grant, I. (2002): Nonacute (Residual) Neuropsychological Effects of Cannabis Use: A Qualitative Analysis and Systematic Review. *Journal of Clinical Pharmacology*, 42, S. 48S-57S
- Gonzalez, R. (2007): Acute and Non-acute Effects of Cannabis on Brain Functioning and Neuropsychological Performance. *Neuropsychological Review*, 17, S. 347-361
- Goschke, T. (2004): Volition und kognitive Kontrolle: Kognitive Kontrolle und präfrontaler Kortex. Vorlesung an der Universität Fribourg WS 2003/2004, online unter [www.psychologie.tu-dresden.de](http://www.psychologie.tu-dresden.de)
- Gottesman, I.I.; Gould, T.D.; (2003): The Endophenotype Concept in Psychiatry: Etymology and Strategic Intentions. *American Journal of Psychiatry*, 160: S.636-645
- Gouzoulis-Mayfrank, E.; Heekeren, K.; Voss, T.; Moerth, D.; Thelen, B.; Meincke, U. (2004): Blunted inhibition of return in schizophrenia - evidence from a longitudinal study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 28, S. 389-396
- Gouzoulis-Mayfrank, E. (2007): Komorbidität Psychose und Sucht. Heidelberg: Steinkopff, 2. Aufl.
- Gouzoulis-Mayfrank, E. (2008): Kognition bei Modellpsychosen. In Kircher, T. & S. Gauggel: *Neuropsychologie der Schizophrenie*, a.a.O., S.82-95
- Grafman, J. (1994): Neuropsychology of the prefrontal cortex. In Zaidel, D.W. (Ed.): *Neuropsychology*. San Diego:Academic Press, S. 159-181
- Grant, D.A.; Berg, E.A. (1948): A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card sorting problem. *Journal of Experimental Psychology*, 34, S. 404 - 411
- Grant, I.; Gonzalez, R.; Carey, C.L.; Natarajan, L.; Wojfson, T. (2003): Non-acute (residual) neurocognitive effects of cannabis use: A meta-analytic study. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 9, S. 679-689
- Grech, A.; van Os, J.; Jones, P.B.; Lewis, S.W.; Murray, R.M. (2005): Cannabis use and outcome of recent onset psychosis. *European Psychiatry*, 20, S. 349-353
- Green, A.I.; Tohen, M.F. ; Hamer, R.M.; Strakowski, S.M. Lieberman, J.A.; Glick, I.; Clark, W.S. (2004): First episode schizophrenia-related psychosis and substance use disorders: acute

- response to olanzapine and haloperidol. *Schizophrenia Research*, 66, S. 125-135
- Green, D.M.; Swets, J.A. (1966): Signal detection Theory and Psychophysics. New York:Wiley
- Greve, K.W.; Ingram, F.; Bianchini, K.J. (1998): Latent structure of the Wisconsin Card Sorting Test in a clinical sample. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 13, S. 597 - 609
- Grotenhermen, F. (2004): Die Wirkungen von Cannabis und der Cannabinoide. In Grotenhermen, F. (Hrsg.): *Cannabis und Cannabinoide. Pharmakologie, Toxikologie und therapeutisches Potenzial*, a.a.O., S. 75 - 88
- Grotenhermen, F. (Hrsg.) (2004): *Cannabis und Cannabinoide. Pharmakologie, Toxikologie und therapeutisches Potenzial*. Bern:Huber
- Gruber, O. (2005): Funktionelle Bildgebung am Beispiel der Schizophrenie: Direkte Darstellbarkeit kognitiver Defizite fraglich. *Deutsches Ärzteblatt*, 102, S. 214
- Gruber, O.; Gruber, E.; Falkai, P. (2005): Neuronale Korrelate gestörter Arbeitsgedächtnisfunktionen bei schizophrenen Patienten. *Radiologie*, 45, S. 153-160.
- Gruber, O. (2008): Arbeitsgedächtnis - Bildgebung. In Kircher, T. & S. Gauggel: *Neuropsychologie der Schizophrenie*, a.a.O., S. 242-251
- Gruber, S.A.; Yurgelun-Todd, D.A. (2005): Neuroimaging of marijuana smokers during inhibitory processing: A pilot investigation. *Cognitive Brain Research*, 23, S. 107 - 118
- Gur, R.E.; Calkins, M.E.; Gur, R.C.; Horan, W.P.; Nuechterlein, K.H.; Seidman, L.J. ; Stone, W.S. (2007): The Consortium of the Genetics of Schizophrenia: Neurocognitive Endphenotypes. *Schizophrenia Bulletin*, 33, S.49-68
- Gurden, H.; Takita, M.; Jay, T.M. (2000): Essential Role of D1 But Not D2 Receptors in the NMDa Receptor-Dependent Long-Term Potentiation at Hippocampal-Prefrontal Cortex Synapses In Vivo. *Journal of Neuroscience*, 20 RC 106, S. 1-5
- Häfner, H. (2000): Das Rätsel der Schizophrenie: eine Krankheit wird entschlüsselt. München:Beck
- Hall, W.; Degenhardt, L. (2000): Cannabis use and psychosis: a review of clinical and epidemiological evidence. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 34, S. 26-34

- Hall, W.; Degenhardt, L. (2004): Is there a specific 'cannabis psychosis'? In *Castle, D. & R. Murray (Eds.): Marijuana and Madness*, a.a.O., S. 89-100
- Hambrecht, M.; Häfner, H. (1996): Führen Alkohol- und Drogenmissbrauch zu Schizophrenie ? *Nervenarzt*, 67, S. 36 - 44
- Hambrecht, M.; Häfner, H. (2000): Cannabis, vulnerability, and the onset of schizophrenia: an epidemiological perspective. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 34, S. 468-475
- Hambrecht, M. (2003): Schöne neue Welt: Cannabis für alle? Anmerkungen aus psychiatrischer Sicht. *Psychiatrische Praxis*, 30, S. 179-181
- Hampson, A. (2004): Cannabinoide als Neuroprotektiva gegen Ischämie. In *Grotenhermen, F. (Hrsg.): Cannabis und Cannabinoide. Pharmakologie, Toxikologie und therapeutisches Potenzial*, a.a.O., S. 127 - 136
- Hamilton, M. (1960): A Rating Scale for Depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 23, S. 56 - 62
- Hamilton, M. (1996): Hamilton Anxiety Scale (HAMA). In CIPS (Hrsg.): *Internationale Skalen für Psychiatrie*, a.a.O.
- Han, C.J.; Robinson, J.K. (2001): Cannabinoid modulation of time estimation in the rat. *Behavioral Neuroscience*, 115, S. 243-246
- Hanes, K.R.; Andrewes, D.G.; Smith, D.J.; Pantelis, C. (1996): A brief assessment of executive control dys-function: Discriminant validity and homogeneity of planning, set shift, and fluency measures. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 11, S. 185 - 191
- Hanewinkel, R.; Ferstl, R. (1996): Effects of modality shift and motor response shift on simple reaction time in schizophrenia patients, *Journal of Abnormal Psychology*, 105, S. 459-463

- Haney, M.; Ward, A.S.; Comer, S.D.; Foltin, R.W.; Fischman, R.W. (1999): Abstinence symptoms following oral THC administration to humans, *Psychopharmacology*, 141a, S. 385-394
- Haney, M.; Ward, A.S.; Comer, S.D.; Foltin, R.W.; Fischman, R.W. (1999): Abstinence symptoms following smoked marijuana in humans, *Psychopharmacology*, 141, S. 395-404
- Hanuš, L.; Abu-Lafi, S.; Frider, E.; Breuer, A.; Vogel, Z.; Shalev, D. E. ; Kustanovich, I. ; Mechoulam, R. (2001): 2-Arachidonyl glyceryl ether, an endogenous agonist of the cannabinoid CB<sub>1</sub> receptor. *Proceedings of the Academy of the National Academy of Science*, 98, S. 3662-3665
- Harrison, P.J. (1999): The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain*, Vol. 122, S. 593-624
- Harrison, P.J.; Weinberger, D.R. (2005): Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Mol Psychiatry*, 10, S. 40-68
- Hart, C.L.; van Gorp, W.; Haney, M.; Foltin, R.W.; Fischman, M.W. (2001): Effects of Acute Smoked Marijuana on Complex Cognitive Performance. *Neuropsychopharmacology*, 25, S. 757-765
- Hartman, M.; Steketee, M.C.; Silva, S.; Lanning, K.; Andersson, C. (2003): Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia: the role of working memory. *Schizophrenia Research*, 63, S. 201 - 217
- Hasin, D.S.; Trautman, K.D.; Miele, G.M.; Samet, S.; Smith, M. ; Endicott, J. (1996): Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders (PRISM): reliability for substance abusers. *American Journal of Psychiatry*, 153, S. 1195-1201
- Haut, M.W.; Cahill, J.; Cutlip, W.D.; Stevenson, J.M.; Makela, E.H.; Bloomfield, S.M. (1996): On the nature of Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 65, S. 15 - 22
- Hautzinger, M., ; Bailer, M., ; Worall, H. ; Keller, F. (1995): Beck-Depressions-Inventar (BDI) (2. überarbeitete Aufl.) Bern: Huber
- Heaton, R.K.; Chelune, G.J.; Talley, J.L.; Kay, G.G.; Curtiss, G. (1993): Wisconsin Card Sorting

Test: Revised and Expanded. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources

Heinrichs, R.W.; Zakzanis, K.K. (1998): Neurocognitive deficit in schizophrenia: A quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, 12, S. 426-445

Heishman, S.J.; Arasteh, K.; Stitzer, M.L. (1997): Comparative Effects of Alcohol and Marijuana on Mood, Memory, and Performance. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 58, S. 93-101

Helmholtz, v. , H. (1866): Handbuch der Physiologischen Optik, Leipzig: Voss

Henik, A.; Salo, R. (2004): Schizophrenia and the Stroop Effect. *Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews*, 3, S. 42 - 59

Henquet, C. Krabbendam, L. Spauwen, J.; Kaplan, C.; Lieb, R.; Wittchen, H.-U. ; van Os, J. (2005): Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *BMJ*, 330, S.11

Henquet, C.; Rosa, A.; Krabbendam, L.; Papiol, S.; Faans, L.; Drukker, M.; Ramaekers, J.G.; van Os, J. (2006): An Experimental Study of Catechol-O-Methyl-transferase Val<sup>158</sup>Met Moderation of Delta-9-Tetrahydrocannabinol-Induced Effects on Psychosis and Cognition. *Neuropsychopharmacology*, 31, S. 2748-2757

Henquet, C.; Di Forti, M.; Morrison, P.; Kuepper, R.; Murray, R.M. (2008): Gene-Environment Interplay Between Cannabis and Psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 34, S. 1111-1121

Hepp, H.H.; Maier, S.; Hermle, L.; Spitzer, M. (1996): The Stroop effect in schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*, 22, S. 187 - 195

Herkenham, M.; Lynn, A.B.; Johnson, M.R.; Melvin, L.S.; Costa, de, B.R.; Rice, K.C. (1991): Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: a quantitative in vitro autoradiographic study. *Journal of Neuroscience*, 11, S. 563-583

Hides, L.; Dawe, S.; Kavanagh, D.J.; Young, R.M. (2006): Psychotic symptom and cannabis relapse in recent-onset psychosis. *British Journal of Psychiatry*, 189, S. 137-143

Hilger, E.; Kasper, S. (2002): Kognitive Symptomatik bei schizophrener Erkrankung: Diagnostik und Pharmakotherapie. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie*, 3, S. 17-22

- Hill, M.N.; Patel, S.; Carrier, E.J.; Rademacher, D.J.; Ormerod, B.K.; Hillard, C.J.; Gorzalka, B.B. (2005): Downregulation of Endocannabinoid Signaling in the Hippocampus Following Chronic Unpredictable Stress. *Neuropsychopharmacology*, 30, S. 508-515
- Hockey, A.; Geffen, G. (2004): The concurrent validity and test-retest reliability of a visospatial working memory task. *Intelligence*, 32, S. 591-605
- Hoff, A.L.; Sakuma, M.; Wieneke, M.; Horon, R.; Kushner, M. ; DeLisi, L.E. (1999): Longitudinal Neuropsychological Follow-Up Study of Patients With First-Episode Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 156, S. 1336 – 1341
- Hoff, P.; Theodoridou, A. (2008): Schizophrene Psychosen im Spannungsfeld von Kognition, Affekt und Volition – die psychiatrie-historische Perspektive. In *Kircher, T. & S. Gauggel: Neuropsychologie der Schizophrenie*, a.a.O., S. 3-11
- Hollerman, J.R.; Schultz, W. (1998): Dopamine neurons report an error in the temporal prediction of reward during learning. *Nature Neuroscience*, 1, No 4, S. 304-309
- Holst, v., E.; Mittelstaedt, H.: Das Reafferenzprinzip. *Naturwissenschaften*, 37, S. 464-476
- Huber, C.G.; Braus, D.F. (2005): Neuroanatomische Grundlagen. In *Braus, D.F.(Hrsg.): Schizophrenie, a.a.O.*, S. 73 - 100
- Hubl, D.; Koenig, T.; Strik, W.; Dierks, T. (2008): Halluzinationen – Psychologie. In *Kircher, T. & S. Gauggel: Neuropsychologie der Schizophrenie*, a.a.O., S.393-411
- Huestis, M.A.; Gorelick, D.A. Heishman, S.J. Preston, K.L.; Nelson, R.A.; Moolchan, E.T. ; Frank, R.A. (2001): Blockade of Effects of Smoked Marijuana by the CB1-Selective Cannabinoid Receptor Antagonist SR141716. *Archives of General Psychiatry*, 58, S. 322-328
- Hyman, S.E.; Malenka, R.C. (2001): Addiction and the brain: The neurobiology of compulsion and its persistence. *Nature Reviews Neuroscience*, 2, S. 695-703
- Hyman, S.E. (2005): Addiction – A Disease of Learning and Memory. *American Journal of Psychiatry*, 162, S. 1414 - 1422
- Ilan, A.B.; Smith, M.E.; Gevins, A. (2004): Effects of marijuana on neurophysiological signals of working and episodic memory. *Psychopharmacology*, 176, S. 214-222

- Imade, G.T.; Ebie, J.C. (1991): A retrospective study of symptom patterns of cannabis-induced psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 83, S. 134-136
- Isohanni, M.; Jones, P.B.; Moilanen, K.; Rantakallio, P.; Veijola, J.; Oja, H.; Koiranen, M.; Jokelainen, J.; Croudace, T.; Järvelin, M.-R. (2001): Early development milestones in adult schizophrenia and other psychosis. A 31-year follow-up of the Northern Finland 1966 Birth Cohort. *Schizophrenia Research*, 52, S. 1-19
- Iversen, L. (2003): Cannabis and the brain, *Brain*, 126, S. 1252-1270
- Jacobsen, L.K.; Pugh, K.R.; Constable, R.T.; Westerveld, M.; Menci, W.E. (2007): Functional Correlates of Verbal Memory Deficits Emerging During Nicotine Withdrawal in Abstinent Adolescent Cannabis Users. *Biological Psychiatry*, 61, S. 31-40
- Jäger, J.; Czobor, P.; Berns, S.M.: Basic neuropsychological dimensions in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 65, 203, s. 105-116
- Jager, G.; Kahn, R.S.; Van Den Brink, W.; Van Ree, J.M.; Ramsey, N.F. (2006): Long-term effects of frequent cannabis use on working memory and attention. *Psychopharmacology*, 185, S. 358-368
- Jahn, T.; Rockstroh, B. (2006): Schizophrenie und verwandte Störungen – Neuropsychologie. In Förstl, H., M. Hautzinger & G. Roth (Hrsg.): *Neurobiologie psychischer Störungen*, a.a.O., S. 387-419
- Jansma, J.M.; Ramsey, N.F.; van der Wee, N.J.; Kahn, R.S. (2004): Working memory capacity in schizophrenia: a parametric fMRI study. *Schizophrenia Research*, 68, S. 159-171
- Jentsch, J.D.; Verrico, C.D.; Le, D.; Roth, R.H. (1998): Repeated exposure to  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol reduces prefrontal cortical dopamine metabolism in the rat. *Neuroscience Letters*, 246, S. 169-172
- Jentsch, J.D.; Taylor, J.R. (1999): Impulsivity resulting from frontostriatal dys-function in drug abuse: implications for the control of behavior by reward-related stimuli. *Psychopharmacology*, 146, S. 373-390
- Jockers-Scherübl, M.C. Matthies, U.; Danker-Hopfe, H.; Lang, U.E.; Mahlberg, R.; Hellweg, R. (2003): Chronic cannabis abuse raises nerve growth factor serum concentrations in drug-naïve schizophrenic patients. *Journal of Psychopharmacology*, 17, S. 439-445

- Jockers-Scherübl, M.C. ; Danker-Hopfe, H. Mahlberg, R. ; Selig, F.; Rentzsch, J.; Schürer, F.; Lang, U.E.; Hellweg, R. (2004): Brain-derived neurotrophic factor serum concentrations are increased in drug-naïve schizophrenic patients with chronic cannabis abuse and multiple substance abuse. *Neuroscience Letters*, 371, S. 79-83
- Jockers-Scherübl, M.C. Rentzsch, J.; Danker-Hopfe, H. Radzei, N.; Schürer, F.; Bahri, S. ; Hellweg, R. (2006): Adequate antipsychotic treatment normalizes serum nerve growth factor concentrations in schizophrenia with and without cannabis or additional substance abuse. *Neuroscience Letters*, 400, S. 262-266
- Jockers-Scherübl, M.C.; Wolf, T.; Radzei, N.; Schlattmann, P.; Rentzsch, J.; Gómez-Carrillo de Castro, A.; Kühl, K.-P. (2007): Cannabis induces different cognitive changes in schizophrenic patients and in healthy controls. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 31, S. 1054-1063
- Johns, A. (2001): Psychiatric effects of cannabis. *British Journal of Psychiatry*, 178, S. 116-122
- Johnson-Selfridge, M. Zalewski, C. (2001): Moderator Variables of Executive Functioning in Schizophrenia: Meta-Analytic Findings. *Schizophrenia Bulletin*, 27, S. 305-316
- Johnstone, E.C.; Crow, T.J.; Frith, C.D.; Husband, J.; Kreel, L. (1976): Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet*, 2, S. 924-926
- Jones, H.M.; Pilowski, L.S. (2002): Dopamine and antipsychotic drug action revisited. *The British Journal of Psychiatry*, 181, 271-278
- Jones, B.T.; Corbin, W.; Fromme, K. (2001): A review of expectancy theory and alcohol consumption. *Addiction*, 96, S. 57-72
- Jones, L.A.; Cardno, A.G.; Sanders, R.D.; Owen, M.J.; Williams, J. (2001): Sustained and selective attention as measures of genetic liability to schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 48, S. 263-272
- Jones, S.R.; Fernyhough, C. (2007): Thought as action: Inner speech, self-monitoring, and auditory verbal hallucinations. *Consciousness and Cognition*, 16, S. 391-399
- Joob, R.; Gauthier, J.; Lal, S.; Bloom, D.; Lalonde, P.; Rouleau, G.; Benkelfat, C.; Labelle, A. (2002): Catechol-O-Methyltransferase Val-108/158-Met Gene Variants Associated With Performance on the Wisconsin Card Sorting Test. *Archives of General Psychiatry*, 59, S. 662 - 663



- Kalivas, P.W.; Volkow, N.D. (2005): The Neural Basis of Addiction: A Pathology of Motivation and Choice. *American Journal of Psychiatry*, 162, S. 1403 - 1413
- Kammer, T.; Karnath, H.-O. (2006): Manifestationen von Frontalhirnschädigungen. In *Karnath, H.O. & P. Thier (Hrsg.): Neuropsychologie*, Heidelberg: Springer, 2. Auflage, S. 489 - 500
- Kanayama, G.; Rogowska, J.; Pope, H.G.; Gruber, S.A.; Yurgelun-Todd, D.A. (2004): Spatial working memory in heavy cannabis users: a functional magnetic resonance imaging study. *Psychopharmacology*, 176, S. 239-247
- Kane, M.J.; Manbrick, D.Z.; Tuholski, S.W.; Wilhelm, O.; Payne, T.W.; Engel, R.W. (2004): The Generality of Working Memory Capacity: A Latent-Variable Approach to Verbal and Visuospatial Memory Span and Reasoning. *Journal of Experimental Psychology: General*, Vol 133, S. 189-217
- Karege, F.; Perret, G.; Bondolfi, G.; Schwald, M.; Bertschy, G.; Aubry, J.M. (2002): Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Research*, 109, S. 143 - 148
- Karnath, H.-O.; Wallesch, C.W.; Zimmermann, P. (1991): Mental planning and anticipatory processes with acute and chronic frontal lobe lesions: A comparison of maze performance in routine and non-routine situation. *Neuropsychologia*, 29, S. 271-290
- Karnath, H.-O.; Thier, P. (2006): Neuropsychologie. Heidelberg: Springer, 2. Auflage
- Kathmann, N.; Recum, S. von; Haag, C.; Engel, R.R. (2000): Electrophysiological evidence for reduced latent inhibition in schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*, 45, S. 103-114
- Kathmann, N.; Reuter, B. (2008): Aufmerksamkeit - Psychologie. In *Kircher, T. & S. Gauggel: Neuropsychologie der Schizophrenie*, a.a.O., S. 166 -179
- Katona, I.; Rancz, E.A.; Acsady, L.; Ledent, C.; Mackie, K.; Hajos, N.; Freund, T.F. (2001): Distribution of CB1 Cannabinoid Receptors in the Amygdala and their Role in the Control of GABAergic Transmission. *Journal of Neuroscience*, 21, S. 9506-9518
- Kay, S.R.; Fiszbein, A.; Opler, L.A. (1987): The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13, S. 261 - 276

- Kebir, O.; Tabbane, K. (2008): Working memory in schizophrenia: a review. *Encephale*, 34, S. 289-298
- Keefe, R.S.E.; Silva, S.G.; Perkins, D.O. Lieberman, J.A. (1999): The Effects of Atypical Antipsychotic Drugs on Neurocognitive Impairment in Schizophrenia: A Review and Meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 25, S.201-222
- Keefe, R.S.E; Bilder, R.M.; Davis, S.M.; Harvey, P.D.; Palmer, B.W.; Gold, J.M.; Meltzer, H.Y.; Green, M.F.; Capuano, G.; Stroup, T.S.; McEvoy, J.P.; Swartz, M.S.; Rosenheck, R.A.; Perkins, D.O.; Davis, C.E.; Hsiao, J.K.; Lieberman, J.A. (2007): Neurocognitive Effects of Antipsychotic Medications in Patients With Chronic Schizophrenia in the CATIE Trial. *Archives of General Psychiatry*, 64a, S.633-647
- Keefe, R.S.; Sweeney, J.A.; Gu, H.; Hamer, R.M.; Perkins, D.O.; McEvoy, J.P.; Lieberman, J.A. (2007): Effects of Olanzapine, and Risperidone on Neurocognitive Function in Early Psychosis: A Randomized Double-Blind 52-Week Comparision. *American Journal of Psychiatry*, 164b, S. 1061 - 1071
- Kelley, A.E. (2004): Memory and Addiction: Shared Neural Circuitry and Molecular Mechanisms. *Neuron*, 44, S. 161-179
- Kempel, P.; Lampe, K.; Parnefjord, R.; Hennig, J.; Kunert, H.J. (2003): Auditory-Evoked Potentials and Selective Attention: Different Ways of Information Processing in Cannabis Users and Controls. *Neuropsychobiology*, 48, S. 95-101
- Kircher, T.; Leube, D.T. (2003): Self-consciousness, self-agency, and schizophrenia. *Consciousness and Cognition*, 12, S. 656-669
- Kircher, T.; Gauggel, S. (2008): Neuropsychologie der Schizophrenie. Heidelberg: Springer
- Klein, R.M. (2000): Inhibition of return. *Trends in Cognitive Sciences*, 4, S. 138-147
- Knott, V.J.; LaBelle, A.; Jones, B.; Mahoney, C. (2002): EEG coherence following acute and chronic clozapine in treatment-resistant schizophrenics. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 10, S. 435-444
- Koch, M. (2006): Neuropharmakologie. In Förstl, H. , M. Hautzinger & G. Roth (Hrsg.): *Neurobiologie psychischer Störungen*, a.a.O., S.177-219
- Köhnke, M.D. (2008): Approach to the genetics of alcoholism: A review based on pathophysiology.

*Biochemical Pharmacology*, 75, S. 160-177

Kongs, S.K.; Thompson, L.L.; Iverson, G.L.; Heaton, R.K. (2000): Wisconsin Card Sorting Test - 64 Card Version. Lutz, FL: Psychological Assessment Resources

Konishi, S.; Nakajima, K.; Uchida, I.; Kameyama, M.; Nakahara, K.; Sekihara, K. Miyashita, Y. (1998): Transient activation of inferior prefrontal cortex during cognitive set shifting. *Nature Neuroscience*, 1, S. 80 - 84

Konradi, C.; Heckers, S. (2003): Molecular aspects of glutamate dysregulation: implications for schizophrenia and its treatment. *Pharmacology & Therapeutics*, 97, S. 153-179

Koob, G.F.; LeMoal, M. (2001): Drug Addiction, Dysregulation of Reward, and Allostasis. *Neuropsychopharmacology*, 24, S. 97-129

Koren, D.; Seidman, L.J.; Harrison, R.H.; Lyons, M.J.; Kremem, W.S.; Caplan, B.; Goldstein, J.M.; Faraone, S.V. ; Tsuang. M.T. (1998): Factor structure of the Wisconsin Card Sorting Test: Dimensions of deficit in schizophrenia. *Neuropsychology*, 12, S. 289 - 302

Koskinen, J.; Löhönen, J.; Koponen, H.; Isohanni, M.; Miettunen, J. (2009): Rate of Cannabis Use Disorders in Clinical Samples of Patients With Schizophrenia: A Meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, Advance Access published April, 22

Kraus, L.; Augustin, R.; Orth, B. (2005): Repräsentativerhebung zum Gebrauch und Missbrauch psychoaktiver Substanzen bei Erwachsenen in Hamburg. Epidemiologischer Suchtsurvey 2003. *IFT Berichte Bd. 146*, München: IFT Institut für Therapieforchung

Krieger, S.; Lis, S.; Meyer-Lindenberg, A. (2004): Neuropsychologische Aspekte der Therapie mit Psychopharmaka. In Lautenbacher, S. & S. Gauggel (Hrsg.): Neuropsychologie psychischer Störungen. Heidelberg:Springer, S. 461-487

Krieger, S.; Lis, S.; Cetin, T.; Gallhofer, B.; Meyer-Lindenberg, A. (2005): Executive Function and Cognitive Subprocesses in First-Episode Drug-Naive Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 162, S. 1206-1208

Kumra, S.; Thaden, E.; DeThomas, C.; Kranzler, H. (2005): Correlates of substance abuse in adolescents with treatment-refractory schizophrenia and schizo-affective disorder. *Schizophrenia Research*, 73, S. 369-371

Kumuro, H.; Rakic, P. (1993): Modulation of neuronal migration by NMDA receptors. *Science*, 260,

S. 95-97

- Lane, S.D.; Cherek, D.R.; Lieving, L.M.; Tcheremissine, O.V. (2005): Marijuana Effects On human Forgetting Function. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 83, S. 67-83
- Langdon, R.; Coltheart, M. (2004): Recognition of metaphor and irony in young adults: the impact of schizotypal personality traits. *Psychiatry Research*, 125, S. 9-20
- LaLumiere, R.T.; Kalivas, P.W. (2008): Glutamate Release in the Nucleus Accumbens Core Is Necessary for Heroin Seeking. *Journal of Neuroscience*, 28, S. 3170-3177
- Lautenbacher, S. (1999): Zur Notwendigkeit, die Schizophrenie aus seiner neuropsychologischen Perspektive zu verstehen. *Verhaltenstherapie & Verhaltensmedizin*, 20, S. 223-248
- Lautenbacher, S.; Möser, C. (2004): Neuropsychologie der Schizophrenie. In Lautenbacher S. & Gauggel: *Neuropsychologie psychischer Störungen*, Berlin: Springer, S. 285 - 300
- Lautenbacher, S.; Kundermann, B. (2004): Neuropsychologie der Angststörungen. In Lautenbacher S. & Gauggel: *Neuropsychologie psychischer Störungen*, Berlin: Springer, S. 167 - 175
- Lautenbacher, S. (2008): Negativsymptomatik – Psychologie. In Kircher, T. & S. Gauggel: *Neuropsychologie der Schizophrenie*, a.a.O., S. 532-538
- Laux, L.; Glanzmann, P. Schaffner, P. Spielberger, C. D. (1981): State-Trait-Angstinventar STAI. Weinheim: Beltz
- Lawrie, S.M.; Buechel, C.; Whalley, H.C.; Frith, C.D.; Friston, K.J.; Johnstone, E.C. (2002): Reduced frontotemporal functional connectivity in schizophrenia associated with auditory hallucinations. *Biological Psychiatry*, 51, S. 1008-1011
- Laws, K.R. (1999): A Meta-analytic Review of Wisconsin Card Sort Studies in Schizophrenia: General Intellectual Deficit in Disguise? *Cognitive Neuropsychiatry*, 4, S. 1 - 35
- Lee, J.; Park, S. (2004): Working Memory Impairment in Schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 114, S. 599-611
- Lehrl, S. (2005): Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest MWT-B. Balingen: Spitta
- Leube, D.; Pauly, K. (2008): Ich-Störungen – Bildgebung. In Kircher, T. & S. Gauggel:

*Neuropsychologie der Schizophrenie*, a.a.O., S. 496-505

Leung, H.-C.; Skudlarski, P.; Gatenby, J.C.; Peterson, B.S.; Gore, J.C. (2000): An Event-related Functional MRI Study of the Stroop Color Word Interference Task. *Cerebra Cortex*, 10, S. 552 - 560

Leweke, F.M.; Schneider, U.; Thies, M.; Münte, T.F.; Emrich, H.M. (1999): Effects of synthetic  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol on binocular depth inversion of natural and artificial objects in man. *Psychopharmacology*, 142, S. 230-235

Leweke, F.M.; Guiffrida, A.; Wurster, U.; Emrich, H.M.; Piomelli, D. (1999): Elevated endogenous cannabinoids in schizo-phrenia. *Neuroreport*, 10b, S. 1665-1669

Leweke, F.M. (2004): Akute Effekte. In Grotenhermen, F. (Hrsg.): *Cannabis und Cannabinoide. Pharmakologie, Toxikologie und therapeutisches Potenzial*, a.a.O., S. 307 - 314

Leweke, F.M.; Gerth, C.W.; Klosterkötter, J. (2004): Cannabis-Associated Psychosis. Current Status of Research. *CNS Drugs*, 18, S. 895-910

Leweke, F.M.; Koethe, D. (2008): Cannabis and psychiatric disorders: it is not only addiction. *Addiction Biology*, 13, S. 264 - 275

Leyton, M. (2007): Conditioned and sensitized responses to stimulant drugs in humans. *Progress in Neuro-Psycho-pharmacology and Biological Psychiatry*. 31, S. 1601 - 1613

Lezak, M.D. (1995): *Neuropsychological Assessment* (3<sup>rd</sup>.Ed.). New York: Oxford University Press

Lieberman, J.A.; Kane, J.M.; Alvir, J. (1987): Provocative tests with psychostimulant drugs in schizophrenia. *Psychopharmacology*, 91, S. 415-433

Lieberman, J.A.; Kinon, B.J.; Loebel, A.D. (1990): Dopamineergic Mechanism in Idiopathic and Drug-Induced Psychoses. *Schizophrenia Bulletin*, 16, S. 97-110

Linszen, D. H.; Dingemans, P.M.; Lenior, M.E. (1994): Cannabis Abuse and the Course of Recent-Onset Schizophrenic Disorders. *Archives of General Psychiatry*, 51, S. 273-279

Linszen, D.H.; van Amelsvoort, T. (2007): Cannabis and psychosis: an update on course and biological plausible mechanism. *Current Opinion in Psychiatry*, 20, S. 116-120

- Liraud, F.; Verdoux, H. (2002): Effect of comorbid substance use on neuropsychological performance in subjects with psychotic or mood disorders. *Encephale*, 28, S. 160-168
- Liu, X.; Matochik, J.A.; Cadet, J.-L.; London, E.D. (1998): Smaller Volume of Prefrontal Lobe in Polysubstance Abusers: A Magnetic Resonance Imaging Study. *Neuropsychopharmacology*, 18, S. 243-252
- Løberg, E.-M.; Hugdahl, K. (2009): Cannabis use and cognition in schizophrenia. *Frontiers of Human Neuroscience*, 3, S.53
- Lueck, H.E. ; Timaeus, E. (1969): Skalen zur Messung manifester Angst (MAS) und sozialer Wuenschbarkeit (SDS-E und SDS-CM). *Diagnostica*, 15, 134-141
- Lussier, I.; Stip, E. (2001): Memory and attention deficits in drug naive patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 48, S. 45 - 55
- MacDonald, A.W.; Cohen, J.D.; Stenger, V.A.; Carter, C.S. (2000): Dissociating the Role of the Dorsolateral Prefrontal and Anterior Cingulate Cortex in Cognitive Control. *Science*, 9, S. 1835 - 1838
- MacLeod, C.M. (1991): Half a century of research on the Stroop effect: An integrative review. *Psychological Bulletin*, 109, S. 163 - 203
- MacQueen, G.M.; Galway, T.; Goldberg, J.O.; Tipper, S.P. (2003): Impaired distractor inhibition in patients with schizophrenia on a negative priming task. *Psychological Medicine*, 33, S. 121-129
- Maier, W.; Zobel, A. ; Rietschel, M. (2003): Genetics of Schizophrenia and Affective Disorders. *Pharmacopsychiatry*, 36, S.195-202
- Maldonado, R.; Rodriguez de Fonseca, F. (2002): Cannabinoid Addiction: Behavior Model and Neural Correlates. *Journal of neuroscience*, 22, S. 3326 - 3331
- Malenka, R.C.; Nicoll, R.A. (1999): Long-Term Potentiation-A Decade of Progress? *Science*, 285, S. 1870-1874
- Malhotra, A.K.; Kestler, L.J.; Mazzanti, C.; Bates, J.A.; Goldberg, T.; Goldmann, D. (2002): A Functional Polymorphism in the COMT Gene and Performance on a Test of Prefrontal Cognition. *American Journal of Psychiatry*, 159, S. 652 - 654

- Malinow, R.; Malenka, R.C. (2002): AMPA Receptor Trafficking and Synaptic Plasticity. *Annual Review of Neuroscience*, 25, S. 103-126
- Manoach, D.S.; Gollub, R.L.; Benson, E.S.; Searl, M.M.; Goff, D.C.; Halpern, E.; Saper, C.B.; Rauch, S.L. (2000): Schizophrenic subjects show aberrant fMRI activation of dorsolateral prefrontal cortex and basal ganglia during working memory performance. *Biological Psychiatry*, 48, S. 99-109
- Margolese, H.C.; Malchy, L.; Negrete, J.C.; Tempier, R.; Gill, K. (2004): Drug and alcohol use among patients with schizophrenia and related psychosis: levels and consequences. *Schizophrenia Research*, 67, S. 157-166
- Marinelli, M.; Piazza, P.V. (2002): Interaction between glucocorticoid hormones, stress and psychostimulant drugs. *European Journal of Neuroscience*, 16, S. 387-394
- Markowitsch, H.J. (2006): Neuroanatomie und Störungen des Gedächtnisses. In *Karnath, H.O. & P. Thier (Hrsg.): Neuropsychologie, Heidelberg: Springer, 2. Auflage*, S. 448 - 462
- Marsicano, G.; Wotjak, C.T.; Azad, S.C.; Bisogno, T.; Rammes, G.; Cascio, M.G.; Hermann, H.; Tang, J.; Hofmann, C. Zieglängsberger, W. DiMarzo, V. ; Lutz, B. (2002): The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories. *Nature*, 418, S. 530-534
- Maruff, P.; Thomas, E.; Cysique, L.; Brew, B.; Collie, A.; Snyder, P.; Pietrzak, R.H. (2009): Validity of the CogState Brief Battery: Relationship to Standardized Tests and Sensitivity to Cognitive Impairment in Mild Traumatic Brain Injury, Schizophrenia, and AIDS Dementia Complex. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24, S. 165-178
- Mata, I.; Rodríguez-Sánchez, J.M.; Pelayo-Terán, J.M.; Pérez-Iglesias, R.; González-Blanch, C.; Ramírez-Bonilla, M.; Martínez-García, O.; Vázquez-Barquero, J.L.; Crespo-Facorro, B. (2008): Cannabis abuse is associated with decision-making impairment among first-episode patients with schizophrenia-spectrum psychosis. *Psychological Medicine*, 38, S. 1257-1266
- Mathalon, D.H.; Heinks, T.; Ford, J.M. (2004): Selective Attention in Schizophrenia: Sparing and Loss of Executive Control. *American Journal of Psychiatry*, 161, S. 872-881
- Mathers, D.C.; Ghodse, A.H. (1992): Cannabis and psychotic illness. *British Journal of Psychiatry*, 161, S. 648-653
- Mathew, R.J.; Wilson, W.H.; Turkington, T.G.; Coleman, R.E. (1998): Cerebellar activity and

disturbed time sense after THC, *Brain research*, 797, S. 183-189

Mayfield, D.; McLeod, G.; Hall, P. (1974): The CAGE questionnaire: validation of a new alcoholism instrument. *American Journal of Psychiatry*, 131, S. 1121 - 1123

Maynard, T.M.; Sikich, L.; Lieberman, J.A.; LaMantia, A.-S.; (2001): Neural Development, Cell-Cell Signaling, and the „Two-Hit“ Hypothesis of Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 27, S. 457-476

McGrath, J.; Scheldt, S.; Welham, J.; Clair, A. (1997): Performance on tests sensitive to impaired executive ability in schizophrenia, mania and well controls: acute and subacute phases. *Schizophrenia Research*, 26, S. 127 - 137

McCusker, C.G. (2001): Cognitive biases and addiction: an evolution in theory and method. *Addiction*, 96, S. 47-56

McGuire, P.K.; Jones, P.; Harvey, I.; Bebbington, P.; Toone, B.; Lewis, S. ; Murray, R.M. (1994): Cannabis and acute psychosis. *Schizophrenia Research*, 13, S. 161-167

McGuire, P.K.; Jones, P.; Harvey, I.; Williams, M.; McGuffin, P.; Murray, R.M. (1995): Morbid risk of schizophrenia for relatives of patients with cannabis-associated psychosis. *Schizophrenia Research*, 15, S. 277-281

Mechoulam, R. Ben-Shabat, S.; Hanus, L.; Ligumsky, M. Kaminski, N.E.; Schatz, A.R. ; Gopher, A.; Almog, S. ; Martin, B.R.; Compton, D.R.; Pertwee, R.G.; Griffin, G.; Bayewitch, M.; Barg, J. ; Vogel, Z. (1995): Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochemical Pharmacology*, 50, S. 83-90

Meltzer, H.Y.; McGurk, S.R. (1999): The Effects of Clozapine, Risperidone, and Olanzapine on Cognitive Function in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 25, S. 233-256

Meyer-Lindenberg, A. Poline, J.-B.; Kohn, P.D.; Holt, J.L.; Egan, M.F.; Weinberger, D.R. Berman, K.F.: Evidence for Abnormal Cortical Functional Connectivity During Working Memory in Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 158, S. 1809-1817

Meyer-Lindenberg, A. Miletich, R.S.; Kohn, P.D.; Esposito, G.; Carson, R.E. Quarantelli, M. Weinberger, D.R. Berman, K.F. (2002): Reduced prefrontal activity predicts exaggerates striatal dopaminergic function in schizophrenia. *Nature Neuroscience*, 5, S. 267-271



- Miller, E.K.; Cohen, J.D. (2001): An Integrative Theory of Prefrontal Cortex Function. *Annual Reviews of Neuroscience*, 24, S. 167-202
- Miller, P.; Lawrie, S.M.; Hodges, A.; Clafferty, R.; Cosway, R.; Johnstone, E.C. (2001): Genetic liability, illicit drug use, life stress and psychotic symptoms: preliminary findings from the Edinburgh study of people at high risk for schizophrenia. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 36, S. 338-342
- Milner, B. (1963): Effects of Different Brain Lesions on Card Sorting. *Archives of Neurology*, 9, S. 90 - 100
- Mishima, K.; Fujii, M.; Aoo, N.; Yoshikawa, T.; Fukue, Y.; Honda, Y.; Egashira, N.; Iwasaki, K.; Shoyama, Y. ; Fujiwara, M. (2002): The Pharmacological Characterization of Attentional Processes Using a Two-lever Choice Reaction Time Task in Rats. *Biological & Pharma-ceutical Bulletin*, 25, S. 1570-1576
- Mohamed, S.; Paulsen, J.S.; O-Leary, D.; Arndt, S. ; Andreasen, N. (1999): Generalized Cognitive Deficits in Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 56, S. 749 – 754
- Moises, H.W.; Zoega, T.; Gottesman, I.I. (2002): The glial growth factor deficiency and synaptic destabilization hypothesis of schizophrenia. *BMC Psychiatry*, 2:8
- Moore, H.; West, A.R.; Grace, A.A. (1999): The regulation of forebrain dopamine transmission: relevance to the pathophysiology and psychopathology of schizophrenia. In *Biological Psychiatry*, 46, S. 40-55
- Moritz, S.; Birkner, C.; Kloss, M.; Jahn, H.; Hand, I.; Haasen, C.; Krausz, M. (2002): Executive functioning in obsessive-compulsive disorder, unipolar depression, and schizophrenia. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 17, S. 477 - 483
- Moritz, S. (2005): Kognitive Störungen. In *Braus, D.F.(Hrsg.): Schizophrenie, a.a.O.*, S. 15 - 27
- Mortimer, A.M. (1997): Cognitive Function in Schizophrenia – do neuroleptics make a difference? *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 56, S. 789-795
- Müller, B.; Sartory, G.; Bender, S. (2004): Neuropsychological deficits and concomittant clinical symptoms in schizophrenia. *European Journal of Psychology*, 9, S. 96 - 106
- Müller, B. (2008): Exekutivfunktionen - Psychologie. Exekutive Funktionen bei Schizophrenie. In

Kircher, T. & S. Gauggel: *Neuropsychologie der Schizophrenie*, a.a.O., S. 285 - 302

Müller, H.; Krummenacher, J. (2006): Funktionen und Modelle der selektiven Aufmerksamkeit. In  
Karnath, H.O. & P. Thier (Hrsg.): *Neuropsychologie, Heidelberg: Springer, 2. Auflage*,  
S. 239-253

Müller, U.; von Cramon, D.Y.; Pollmann, S. (1998): D1- Versus D2-Receptor Modulation of Visuo-  
spatial Working Memory in Humans. *Journal of Neuroscience*, 18, S. 2720-2728

Müller-Vahl, K.R.; Emrich, H.M. (2008): Cannabis and schizophrenia: towards a cannabinoid  
hypothesis of schizophrenia. *Expert Reviews of Neurotherapeutics*, 8, S. 1037 - 1048

Mueser, K.T.; Drake, R.E.; Wallach, M.A. (1998): Dual diagnosis: A review of etiological theories.  
*Addictive Behaviors*, 23, S. 717-734

Munro, S.; Thomas, K.L.; Abu-Shaar, M. (1993): Molecular characterization of a peripheral receptor  
for cannabinoids, *Nature*, 365, S. 61-65

Naber, D. (1995): A self-rating to measure subjective effects of neuroleptic drugs, relationships to  
objective psychopathology, quality of life, compliance and other clinical variables.  
*International Clinical Psychopharmacology*, 10, Suppl. 3, S. 133 - 138

Naber, D.; Moritz, S.; Lambert, M.; Rajonk, F.; Holzbach, R.; Mass, R.; Andresen, B.; Frank, P.;  
Rüdiger, H.; Reinhard, M.; Burghard, A. (2001): Improvement of schizophrenic  
patients' subjective well-being under atypical antipsychotic drugs. *Schizophrenia  
Research*, 50, 79-88

Nestler, E.J.; Aghajanian, G.K. (1997): Molecular and Cellular Basis of Addiction. *Science*, 278, S.  
58-63

Newman, S.D.; Carpenter, P.A.; Varma, S.; Just, M.A. (2003): Frontal and parietal participation in  
problem solving in the Tower of London: fMRI and computational modeling of planning  
and high-level perception. *Neuropsychologia*, 41, S. 1668 - 1682

Nizinkiewicz, M.A.; Kubicki, M.; Shenton, M.E. (2003): Recent structural and functional imaging  
findings in schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry*, 16, S. 123-147

Norman, D.A.; Shallice, T.: Attention to Action: Willed and automatic control of behavior. In:  
Davidson, R.J., Schwartz, G.E. & Shapiro, D. (Eds.): *Consciousness and self regulation*,

*Vol 4, Advances in Research and Theory.* New York:PlenumPress, S. 1-18

- Nuechterlein, K.H.; Barch, D.M.; Gold, J.M.; Goldberg, T.E.; Green, M.F.; Heaton, R.K. (2004): Identification of seperable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 72, S. 29-39
- Nunez, L.A.; Gurpegui, M. (2002): Cannabis-induced psychosis: a cross-sectional comparision with acute schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 105, S. 173-178
- O'Leary, D.S.; Block, R.I.; Flaum, M.; Schultz, S.K.; Boles Ponto, L.L. Watkins, G.L.; Hurtig, R.R.; Andreasen, N.C.; Hichwa, R.D. (2000): Acute marijuana effects on rCBF and cognition: a PET study. *NeuroReport*, 11, S. 3835-3840
- O'Leary, D.S.; Block, R.I.; Koeppel, J.A.; Flaum, M.; Schultz, S.K.; Andreasen, N.C.; Boles Ponto, L.L.; Watkins, G.L.; Hurtig, R.R. ; Hichwa, R.D. (2002): Effects of Smoking Marijuana on Brain Perfusion and Cognition. *Neuropsychopharmacology*, 26, S. 802-816
- Olney, J.W.; Farber, N.B. (1995): Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*. 52, S. 998-1007
- Oviedo, A.; Glowa, J.; Herkenham, M. (1993): Chronic cannabinoid administration alters cannabinoid receptor binding in rat brain: a quantitative autoradiographic study. *Brain Research*, 616, S. 293-302
- Owen, A.M.; Stern, C.E.; Look, R.B.; Tracey, I.; Rosen, B.R.; Petrides, M. (1998): Functional organization of spatial and nonspatial working memory processing within the human lateral frontal cortex. *Proceedings of the National Academy of Science*, 95, S. 7721-7726
- Owen, A.M.; McMillan, K.M.; Laird, A.R.; Bullmore, E. (2005): N-Back Working Memory Paradigm: A Meta-Analysis of Normative Functional Neuroimaging Studies. *Human Brain Mapping*, 25, S. 46-59
- Parellada, E.; Catarineu, S.; Catafau, A.; Bernardo, M.; Lomeña, F. (2000): Psychopathology and Wisconsin Card Sorting Test Performance in Young Unmedicated Schizophrenic Patients. *Psychopathology*, 33, S. 14 - 18
- Paunio, T.; Tuulio-Henriksson, A. Hiekkalinna, T.; Perola, M.; Varilo, T.; Partonen, T. Cannon, T.D.; Lönnqvist, J. ; Peltonen, L. (2004): Search for cognitive trait components of schizophrenia reveals a locus of verbal learning and memory on 4q andfor visual working memory on 2q. *Human Molecular Genetics*, Vol. 13, S.1693 - 1702

- Pecina, S.; Berridge, K.C. (2005): Hedonic hotspot in nucleus accumbens shell: Where do opioids cause increased hedonic impact of sweetness? *Journal of Neuroscience*, 25, S.11777-11786.
- Peralta, V.; Cuesta, M.J. (1992): Influence of cannabis use on schizophrenic psychopathology. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 85, S. 127-130
- Perlstein, W.M.; Carter, C.S.; Barch, D.M.; Baird, J.W. (1998): The Stroop task and attention deficits in schizo-phrenia: A critical evaluation of card and single-trial Stroop methodologies. *Neuropsychology*, 12, S. 414 - 425
- Perlstein, W.M.; Carter, C.S.; Noll, D.C.; Cohen, J.D. (2001): Relation of Prefrontal Cortex Dysfunction to Working Memory and Symptoms in Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 158, S. 1105 - 1113
- Perry, W.; Heaton, R.K.; Potterat, E.; Roebuck, T.; Minassian, A.; Braff, D.L. (2001): Working Memory in Schizophrenia: Transient "Online" Storage Versus Executive Functioning, *Schizophrenia Bulletin*, 27, S. 157-176
- Pertwee, R.G.: Angriffspunkte und Wirkungsmechanismen. In F. Grotenhermen (Hrsg.): *Cannabis und Cannabinoide, a.a.O.*, S. 95-113
- Phillips, A.G.; Ahn, S.; Floresco, S.B. (2004): Magnitude of Dopamine Release in Medial Prefrontal Cortex Predicts Accuracy of Memory on an Delayed Response Task. *Journal of Neuro-science*, 24, S. 547-553
- Pickup, G. J.; Frith, C.D. (2001): Theory of mind impairments in schizophrenia: symptomatology, severity and specificity. *Psychological Medicine*, 31, S. 207-220
- Pierre, P.J.; Vezina, P. (1998): D1 dopamine receptor blockades prevents the facilitation of amphetamine self-administration induces by prior exposure to the drug. *Psychopharmacology*, 138, S. 159-166
- Pistis, M.; Porcu, G.; Melis, M.; Diana, M.; Gessa, G.L. (2001): Effects of cannabinoids on prefrontal neuronal responses to ventral tegmental area stimulation. *European Journal of Neuroscience*, 14, S. 96 - 102
- Pistis, M.; Ferraro, L.; Pira, L.; Flore, G.; Tanganelli, S.; Gessa, G.L.; Devoto, P. (2002):  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol decreases extracellular GABA and increases extracellular glutamate and dopamine levels in rat prefrontal cortex: an in vivo microdialysis study. *Brain Research*, 948, S. 155-158
- Pope, H.G.; Gruber, A.J.; Hudson, J.I.; Huestis, M.A. Yurgelun-Todd, D. (2001): Neuropsychological Performance in Long-term Cannabis users. *Archives of General*

*Psychiatry*, 58, S. 909-915

- Pope, H.G.; Yurgelun-Todd, D. (2004): Residual cognitive effects of long-term cannabis use. In Castle, D. & R. Murray (Eds.): *Marijuana and Madness*, a.a.O., S.198-210
- Pope, H.G.; Gruber, A.J.; Hudson, J.I.; Cohane, G.; Huestis, M.A. Yurgelun-Todd, D. (2003): Early-onset cannabis use and cognitive deficits: what is the nature of the association? *Drug and Alcohol Dependence*, 69, S. 303-310
- Posner, M.I.; Early, T.S.; Reiman, E.; Pardo, P.J.; Dhawan, M. (1988): Asymmetries in Hemispheric Control of Attention in Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 45, S. 814-821
- Posner, M.I.; Petersen, S.E. (1990): The attention system of the human brain. *Annual Review of Neuroscience*, 13, S. 25-42
- Potkin, S.G. ; Turner, J.A.; Brown, G.G.; McCarthy, G.; Greve, D.N.; Glover, G.H.; Manoach, D.S.; Belger, A.; Diaz, M.; Wible, C.G.; Ford, J.M.; Mathalon, D.H.; Gollub, R.; Lauriello, J.; O'Leary, D.; van Erp, T.G.M.; Toga, A.W.; Preda, A. ; Lim, K.O. (2009): Working memory and DLPFC inefficiency in schizophrenia: The FBIRN study. *Schizophrenia Bulletin*, 35, S. 19-31
- Potvin, S.; Joyal, C.C.; Pelletier, J.; Stip, E. (2008): Contradictory cognitive capacities among substance-abusing patients with schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 100, S. 242-251
- Premack, D.; Woodruff, G. (1978): Does the chimpanzee have a 'theory of mind'? *Behavioral and Brain Sciences*, 4, S. 515-526
- Prentice, K.J.; Gold, J.M.; Buchanan, R.W. (2008): The Wisconsin Card Sorting impairment in schizophrenia is evident in the first four trials. *Schizophrenia Research*, 106, S. 81 - 87
- Presburger, G.; Robinson, J.K. (1999): Spatial signal detection in rats is differentially disrupted by  $\Delta$ -9-tetrahydrocannabinol, scopolamine, and MK-801. *Behavioral Brain Research*, 99, S. 27-34
- Quickfall, J.; Crockford, D. (2006): Brain Neuroimaging in Cannabis Use: A Review. *Journal of Neuropsychiatry & Clinical Neurosciences*, 18, S. 318-322
- Raedler, T.J.; Bymaster, F.P.; Tandon, R.; Copolov, D.; Dean, B. (2007): Towards a muscarinic

hypothesis of schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 12, S. 232-246

Rais, M.; Cahn, W.; Van Haren, N.; Schnack, H.; Caspers, E.; Hulshoff Pol, H. ; Kahn, R. (2008): Excessive Brain Volume Loss Over Time in Cannabis-Using First-Episode Schizophrenia Patients. *American Journal of Psychiatry*, 165, S. 490-496

Ranganathan, M.; D'Souza, D.C. (2006): The acute effects of cannabinoids on memory in humans: a review. *Psychopharmacology*, 188, S. 425-444

Redgrave, P.; Gurney, K. (2006): The short-latency dopamine signal. A role in discovering novel action? *Nature Reviews Neuroscience*, 7, S. 967-975

Reichmann, H.; Brecht, M.H.; Koster, J.; Lemke, M.R. (2003): Pramipexole in routine clinical practice: a prospective observational trial in Parkinson's disease. *CNS Drugs*, 17, S. 965-973

Respondek, C.; Solowij, N.; Ward, P.B. (2004): An investigation of neurocognitive performance, verbal learning ability and fMRI indices of cognitive functioning in long-term cannabis users. *Australian Journal of Psychology*, 56, S. 219

Reuter, B.; Herzog, E.; Endrass, T.; Kathmann, N. (2006): Brain potentials indicate poor preparation for action in schizophrenia. *Psychophysiology*, 43, S. 604-611

Robbins, T.W.; Everitt, B.J. (2007): A role for mesencephalic dopamine in activation: commentary on Berridge (2006). *Psychopharmacology*, 191, S. 433-437

Robinson, T.E.; Gorny, G.; Mitton, E.; Kolb, B. (2001): Cocaine self-administration alters the morphology of dendrites and dendritic spines in the nucleus accumbens and neocortex. *Synapse*, 39, S. 257-266

Robinson, T.E.; Berridge, K.C. (1993): The neural basis of drug craving: An incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Research Reviews*, 18, S. 247-291

Robinson, T.E.; Berridge, K.C.: The psychology and neurobiology of addiction: an incentive-sensitization view. *Addiction*, 95, 8s2, S. 91-117

Robinson, T.E.; Berridge, K.C. (2003): Addiction. *Annual Review of Psychology*, 54, S. 25-53

Robinson, T.E.; Berridge, K.C. (2008): The incentive sensitization theory of addiction: some current

issues. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 363, S. 3137-3146

- Rodriguez De Fonseca, F. ; Gorrit, M.A.; Fernandez-Ruiz, J.J. Palomo, T.; Ramos, J.A. (1994): Downregulation of rat brain cannbinoid binding sites after chronic  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol treatment. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 47, S. 33-40
- Rodriguez de Fonseca, F.; Carrera, M.R.A.; Navarro, M.; Koob, G.F.; Weiss, F. (1997): Activation of Corticotropin-Releasing Factor in the Limbic System During Cannabinoid Withdrawal. *Science*, 276, S. 2050-2054
- Rodriguez de Fonseca, F. ; Del Arco, I.; Bermudez-Silva, F.J. Bilbao, A.; Cippitelli, A. ; Navarro, M. (2005): The Endocannabinoid System: Physiology and Pharmacology. *Alcohol and Alcoholism*, 40, S. 2-14
- Rogers, R.D.; Everitt, B.J.; Baldacchino, A. Blackshaw, A.J.; Swainson, R.; Wynne, K.; Baker, N.B.; Hunter, J.; Carthy, T.; Booker, E.; London, M.; Deakin, J.F.W.; Sahakian, B.J. Robbins, T.W. (1999): Dissociable Deficits in the Decision-Making Cognition of Chronic Amphetamine Abusers, Opiate Abusers, Patients with Focal Damage to Prefrontal Cortex, and Tryptophan-Depleted Normal Volunteers: Evidence for Monoaminergic Mechanism. *Neuropsychopharmacology*, 20, S. 322-339
- Roth, G.; Dicke, U. (2006): Funktionelle Neuroanatomie des limbischen Systems. In Förstl, H. , M. Hautzinger & G. Roth (Hrsg.): *Neurobiologie psychischer Störungen*, a.a.O., S. 1 - 74
- Rottanburg, D.; Ben-Arie, O.; Robins, A.H.; Teggin, A.; Elk, R. (1982): Cannabis-Associated Psychosis with hypomanic Features. *The Lancet*, 320, S. 1364 - 1366
- Rowe, A.D.; Bullock, P.R.; Polkey, C.E.; Morris, R.G. (2001): `Theory of mind' impairments and their relation-ship to executive functioning following frontal lobe excisions. *Brain*, 124, S.600-616
- Royall, D.R.; Lauterbach, E.C.; Cummings, J.L.; Reeve, A.; Rummans, T.A.; Kaufer, D.I.; LaFrance, W.C. ; Coffey, C.E. (2002): Executive Control Function. *Journal of Neuro-psychiatry and Clinical Neuroscience*, 14, S. 377 - 405
- Rund, B.R.; Borg, N.E. (1999): Cognitive deficits and cognitive training in schizophrenic patients: a review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 100, S. 85-95
- Rushe, T.M.; Morris, R.G.; Miotto, E.C.; Feigenbaum, J.D.; Woodruff, P.W.; Murray, R.M. (1999): Problem-solving and spatial working memory in patients with schizophrenia and with

focal frontal and temporal lobes lesions. *Schizophrenia Research*, 37, S. 21 - 33

- Russell, T.A.; Rubia, K.; Bullmore, E.T.; Soni, W.; Suckling, J.; Brammer, M.J. Simmons, A.; Williams, S.C.R. Sharma, T. (2000): Exploring the Social Brain in Schizophrenia: Left Prefrontal Underactivation During Mental State Attribution. *American Journal of Psychiatry*, 157, S. 2040-2042
- Ryan, W.G. (2003): Managing Negative Symptoms of Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 160, S. 807
- Rybakowski, J.K.; Borkowska, A. (2002): Eye movement and neuropsychological studies in first-degree relatives of schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*, 54, S. 105 - 110
- Rybakowski, J.K. Borkowska, A.; Czerski, P.M.; Kapelski, P.; Dmitrzak-Weglarz, M. Hauser, J. (2005): An association study of dopamine receptors polymorphisms and the Wisconsin Card Sorting Test in schizophrenia. *Journal of Neural Transmission*, 112, S. 1575 - 1582
- Rybakowski, J.K.; Borkowska, A.; Czerski, P.M.; Dmitrzak-Weglarz, M. Sibinska, M. ; Kapelski, P. ; Hauser, J. (2006): Performance on the Wisconsin Card Sorting Test in schizophrenia and genes of dopaminergic inactivation (COMT, DAT, NET). *Psychiatry Research*, 143, S. 13 - 19
- Rypma, B.; D'Esposito, M. (1999): The roles of prefrontal brain regions in components of working memory: Effects of memory load and individual differences. *Proceedings of the National Academy of Science USA*, 96, S. 6558-6563
- Salamone, J.D.; Correa, M.; Mingote, S.M.; Weber, S.M. (2005): Beyond the reward hypothesis: alternative functions of nucleus accumbens dopamine. *Current Opinion in Pharmacology*, 5, S. 34-41
- Salthouse, T.A. (1990): Working memory as a processing resource in cognitive aging. *Developmental Review*, 10, S.101-124
- Sanudo-Pena, M.C.; Tsou, K.; Walker, J.M. (1999): Motor actions of cannabinoids in the basal ganglia output nuclei. *Life Science*, 65, S. 703-713
- Sapolsky, R.M.; Krey, L.C.; McEwen, B.S. (1986): The Neuroendocrinology of Stress and Aging: The Glucocorticoid Cascade Hypothesis. *Endocrine Reviews*, 7, S. 284 - 301
- Sarfati, Y.; Hardy-Baylé, M.-C. (1999): How do people with schizophrenia explain the behaviour of



others? A study of theory of mind and its relationship to thought and speech disorganization in schizophrenia. *Psychological Medicine*, 29, S. 613-620

Saß, H., Wittchen, H.-U., Zaudig, M., Houben, I. (Hrsg.): *Diagnostisches und Statistisches Manual psychischer Störungen – Textrevision – DSM IV – TR*. Göttingen: Hogrefe

Saykin, A. J.; Gur, R.C.; Gur, R.E.; Mozley, P.D.; Mozley, L.H.; Resnick, S.M.; Kester, D.B. ; Stafiniak, P. (1991): Neuropsychological function in schizophrenia. Selective impairment in memory and learning. *Archives of General Psychiatry*, 48, S. 618 - 624

Schall, U.; Johnston, P.; Lagopoulos, J.; Jüptner, M.; Jentzen, W.; Thienel, R.; Dittmann-Balçar, A. Bender, S.; Ward, P.B. (2003): Functional brain maps of Tower of London performance: a positron emission tomography and functional magnetic resonance imaging study. *Neuroimage*, 20, S. 1154-1161

Schilbach, L.; Vogeley, K. (2008): Soziale Kognition – Bildgebung. In Kircher, T. & S. Gauggel: *Neuropsychologie der Schizophrenie*, a.a.O., S. 357-366

Schlösser, R.; Gesierich, T.; Kaufmann, B.; Vucurevic, G.; Hunsche, S.; Gawehn, J.; Stoeter, P. (2003): Altered effective connectivity during working memory performance in schizophrenia: a study with fMRI and structural equation modeling. *NeuroImage*, 19, S. 751-763

Schmidt, L.G.; Rist, F. (2006): Sucht und Folgestörungen. In Förstl, H. , M. Hautzinger & G. Roth (Hrsg.): *Neurobiologie psychischer Störungen*, a.a.O., S. 297-342

Schneider, U.; Borsutzky, M.; Seifert, J.; Leweke, F.M.; Huber, T.J.; Rollnik, J.D. ; Emrich, H.M. (2002): Reduced binocular depth inversion in schizo-phrenic patients. *Schizophrenia Research*, 53, S. 101-108

Schnell, T.; Koethe, D.; Daumann, J.; Gouzoulis-Mayfrank, E. (2009): The role of cannabis in cognitive functioning of patients with schizophrenia. *Psychopharmacology*, 205, S. 45-52

Scholes, K.E.; Harrison, B.J.; O'Neill, B.V.; Leung, S.; Croft, R.J.; Pipingas, A.; Phan, K.L.; Nathan, P.J. (2007): Acute Serotonin and Dopamine Depletion Improves Attentional Control: Findings from the Stroop Task. *Neuropsychopharmacology*, 32, S. 1600 - 1610

Scholes, K.E.; Martin-Iverson, M.T. (2009): Cannabis use and neuropsychological performance in healthy individuals and patients with schizophrenia. *Psychological Medicine*, 17, S. 1 -

- Schuckit, M.A.; Mazzanti, C.; Smith, T.L.; Ahmed, U.; Radel, M.; Iwata, N. ; Goldman, D. (1999): Selective genotyping for the role of 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, and GABA<sub>α6</sub> receptors and the serotonin trans-porters in the level of response to alcohol: a pilot study. *Biological Psychiatry*, 45, S. 647- 651
- Schüttler, R.; Huber, G. (1970): Untersuchungen am 3. Ventrikel durch Echoencephalographie und Pneumoencephalographie. *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, 213, S. 370-376
- Schultz, W. (2000): Multiple reward signals in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 1, S. 199 - 207
- Schwab, S.G.; Knapp, M.; Mondabon, S. Hallmeyer, J. Borrmann-Hassenbach, M.; Albus, M.; Lerer, B.; Rietschel, M.; Trixler, M.; Maier, W. ; Wildenauer, D.B. (2003): Support for Association of Schizophrenia with Genetic Variation in the 6p22.3 Gene, Dysbindin, in Sib-Pair Families with Linkage and in an Additional Sample of Triad Families. *The American Journal of Human Genetics*, 72, 185-190
- Schweinsburg, A.D.; Schweinsburg, B.C.; Cheung, E.H.; Brown, G.G.; Brown, S.A.; Tapert, S.F. (2005): fMRI response to spatial working memory in adolescents with comorbid marijuana and alcohol use disorders. *Drug and Alcohol Dependence*, 79, S. 201 - 210
- Seal, M.L.; Aleman, A.; McGuire, P.K. (2004): Compelling imagery, unanticipated speech and deceptive memory: Neurocognitive models of auditory verbal hallucinations in schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry*, 9, S. 43-72
- Seiferth, N.Y.; Thienel, R. (2008): Exekutivfunktionen – Bildgebung. Bildgebungs-befunde bei Schizophrenie. In *Kircher, T. & S. Gauggel: Neuropsychologie der Schizophrenie*, a.a.O., S. 303-315
- Settlage, P.; Zable, M.; Harlow, H. (1948): Problem solution by monkeys following bilateral removal of the frontal areas: IV. Performance on tests requiring contradictory reactions to similar and identical stimuli. *Journal of Experimental Psychology*, 38, S. 50 - 65
- Sevy, S.; Robinson, D.G. Holloway, S.; Alvir, J.M.; Woerner, M.G.; Bilder, R.; Goldman, R.; Lieberman, J. ; Kane, J. (2001): Correlates of substance misuse in patients with first-episode schizophrenia and schizoaffective disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 104, S. 367-374
- Sevy, S.; Burdick, K.E.; Visweswaraiiah, H.; Lukin, M.; Yechiam, E.; Bechara, A. (2007): Iowa

Gambling Task in schizophrenia: A review and new data in patients with schizophrenia and co-occurring cannabis use disorders. *Schizophrenia Research*, 92, S. 74-84

Shah, P.; Miyake, A. (1996): The Separability of Working Memory Resources for Spatial Thinking and Language Processing: An Individual Differences Approach. *Journal of Experimental Psychology: General*, 125, S. 4-27

Shakow, D. (1963): Psychological deficit in schizophrenia. *Behavioral Science*, 8, S. 275-305

Shaham, Y.; Erb, S.; Stewart, J. (2000): Stress-induced relapse to heroin and cocaine in rats: a review. *Brain Research Reviews*, 33, S. 13-33

Shaley, U.; Grimm, J.W.; Shaham, Y. ; (2002): Neurobiology of relapse to heroin and cocaine seeking: a review. *Pharmacological review*, 54, S. 1-42

Shenton, M.E.; Dickey, C.C.; Frumin, M.; McCarley, R.W. (2001): A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 49, S. 1-52

Shimizu, E.; Hashimoto, K.; Okamura, N.; Koike, K.; Komatsu, N.; Kumakiri, C.; Nakazato, M.; Watanabe, H.; Shinoda, N.; Okada, S.; Iyo, M. (2003): Alterations of serum level of brain-derived neuro-trophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biological Psychiatry*, 54, S. 70 - 75

Sillitoe, R.V.; Benson, M.A.; Blake, D.J. ; Hawkes, R. (2003): Abnormal Dysbindin Expression in Cerebellar Mossy Fiber Synapses in the mdx Mouse Model of Duchenne Muscular Dystrophy. *Journal of Neuroscience*, 23, S.6576-6585

Silver, H.; Feldman, P.; Bilker, W.; Gur, R.C. (2003): Working Memory Deficit as a Core Neuropsychological Dysfunction in Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 160, S. 1809-1816

Sim, L.J.; Hampson, R.E.; Deadwyler, S.A.; Childers, S.R. (1996): Effects of Chronic Treatment with  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol on Cannabinoid-Stimulated ( $^{35}\text{S}$ )GTP $\gamma$ S Autoradiography in Rat Brain. *Journal of Neuroscience*, 16, S. 8057-8066

Sirigu, A.; Zalla, T.; Pillon, B.; Grafman, J.; Agid, Y ; Dubois, B. (1996): Encoding of sequence and boundaries of script following prefrontal lesions. *Cortex*, 32, S. 297 - 310

Sitskoorn, M.M.; Aleman, A.; Ebisch, S.J.; Appels, M.C.; Kahn, R.S. (2004): Cognitive Deficits in Relatives of Patients with Schizophrenia: a Meta-Analysis. *Schizophrenia Research*, 71,

S.285-295

- Skosnik, P.D.; Spatz-Glenn, L.; Park, S. (2001): Cannabis use is associated with schizotypy and attentional disinhibition. *Schizophrenia Research*, 48, S. 83-92
- Small, D.M.; Jones-Gotman, M.; Dagher, A. (2003): Feeding-induces dopamine release in dorsal striatum correlates with meal pleasantness ratings in healthy human volunteers. *Neuroimage*, 19, S. 1709-1715
- Smalla, K.-H. Mikhaylova, M.; Sahin, J.; Bernstein, H.-G. Bogerts, B.; Schmitt, A.; Schors, van der, R. Smit, A.B; Li, K.W.; Gundelfinger, E.D. Kreutz, M.R. (2008): A comparison of the synaptic proteome in human chronic schizophrenia and rat ketamin psychosis suggest that prohibitin is involved in the synaptic pathology in schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 13, S. 878-896
- Smith, C.W.; Park, S.; Cornblatt, B. (2006): Spatial working memory deficits in adolescents at clinical high risk for schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 81, S. 211-215
- Snitz, B.; Daum, I. (2001): The Neuropsychology of Schizophrenia: A Selective Review. *Zeitschrift für Neuropsychologie*, 12, S. 3 - 7
- Solomon, R.L.; Corbit, J.D. (1974): An opponent-process theory of motivation: I. Temporal dynamics of affect. *Psychological Review*, 81, S. 119-145
- Solowij, N. (1998): Cannabis and Cognitive Functioning. Cambridge University Press
- Solowij, N.; Stephens, R.S.; Roffman, R.A.; Babor, T.; Kadden, R.; miller, M.; Christiansen, K.; McRee, B.; Vendetti, J. (2002): Cognitive Functioning of Long-term Heavy Cannabis Users Seeking Treatment. *Journal of the American Medical Association*, 287, S. 1123 - 1131
- Solowij, N.; Monterrubio, S. (2006): Cognitive and Neuropsychiatric Consequences of Endocannabinoid Signaling Dysfunction. *Neuropsychopharmacology*, 31, S. 471-472
- Solowij, N.; Michie, P.T. (2007): Cannabis and cognitive dysfunction: Parallel with endophenotypes of schizophrenia. *Journal Psychiatry Neuroscience*. 32, S. 30-52
- Solowij, N.; Battisti, R. (2008): The Chronic Effects of Cannabis on Memory in Humans: A Review. *Current Drug Abuse Reviews*, 1, S. 81-98

- Soyka, M.; Preuss, U.W.; Hesselbrock, J.; Zill, P.; Koller, G.; Bondy, B. (2008): GABA-A2 receptor subunit gene (GABRA2) polymorphisms and risk for alcohol dependence. *Journal of Psychiatric Research*, 42, S. 184-191
- Spence, S.A.; Brooks, D.J.; Hirsch, S.R.; Liddle, P.F.; Mehan, J. ; Grasby, P.M. (1997): A PET study of voluntary movement in schizophrenic patients experiencing passivity phenomena (delusions of control). *Brain*, 120, S. 1997 - 2011
- Spence, S.A.; Grasby, P.M.; Liddle, P.F.; Stefan, M.D.; Sharma, T.; Murray, R.M.; Hellewell, J.S.E.; Friston, K.J.; Frith, C.D.; Hirsch, S.R. ; Deakin, J.F.W. (2000): Functional anatomy of verbal fluency in people with schizophrenia and those at genetic risk. Focal dysfunction and distributed disconnectivity reappraised. *British Journal of Psychiatry*, 176, S.52-60
- Sprong, M.; Schothorst, P.; Vos, E.; Hox, J. ; Van Engeland, H. (2007): Theory of mind in Schizophrenia.Meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 191, S. 5 - 13
- Stacy, A.W. (1997): Memory activation and expectancy as prospective predictors of alcohol and marijuana use. *Journal of Abnormal Psychology*, 106, S. 61-73
- Steinert, T.: Schizophrenie. Vorlesung Medizinische Fakultät Universität Ulm, Homepage Zentrum für Psychiatrie Weißenau, [www.forschung-bw.de](http://www.forschung-bw.de)
- Sternberg, S. (1966): High-Speed Scanning in Human Memory. *Science*, 5, S. 652-654
- Stieglitz, R.D; Fähndrich, E.; Renfordt, E; (1988): Interrater study for the AMDP system. *Pharmacopsychiatry*, 21, S. 451- 452
- Stirling, J.; Lewis, S. ; Hopkins, R.; White, C. ; (2005): Cannabis use prior to first onset psychosis predicts spared neurocognition at 10-year follow-up. *Schizophrenia Research*, 75, S. 135-137
- Straub, R.E.; Jiang, Y.; MacLean, C.J.; Ma, Y.; Webb, B.T.; Myakishev, M.V. Harris-Kerr, C. Wormley, B.; Sadek, H.; Kadambi, B.; Cesare, A.J. Gibberman, A.; Wang, X.; O'Neill, F.A.; Walsh, D. ; Kendler, K.S. (2002): Genetic Variation in the 6p22.3 Gene *DTNBP1*, the Human Ortholog of the Mouse Dysbindin Gene, Is Associated with Schizophrenia. *The American Journal of Human Genetics*, 71, S. 337-348
- Stroop, J.R. (1935): Studies of Interference in Serial Verbal Reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18, S. 643 - 662
- Sullivan, P.F.; Kendler, K.S.; Neale, M.C. (2003): Schizophrenia als a complex trait:evidence from a meta-analysis of twin studies. *Archives of General Psychiatry*, 60, 1187-1192

- Swift, W.; Hall, W.; Teesson, M. (2001): Characteristics of DSM-IV and ICD-10 cannabis dependence among Australian adults: results from the National Survey of Mental Health and Wellbeing. *Drug and Alcohol Dependence*, 63, S. 147 - 153
- Swift, W.; Hall, W. (2004): Abhängigkeit. In Grotenhermen, F. (Hrsg.): *Cannabis und Cannabinoide. Pharmakologie, Toxikologie und therapeutisches Potenzial*, a.a.O., S.315 - 327
- Symond, M.B.; Harris, A.W.F.; Gordon, E. ; Williams, L.M. (2005): "Gamma Synchrony" in First-Episode Schizo-phrenia: A Disorder of Temporal Connectivity? *American Journal of Psychiatry*, 162, S. 459-465
- Szabo, B.; Müller, T.; Koch, H. (1999): Effects of Cannabinoids on Dopamine Release in the Corpus Striatum and the Nucleus Accumbens In Vitro. *Journal of Neurochemistry*, 73, S. 1084 - 1089
- Tabakoff, B.; Hoffman, P.L. (1996): Alcohol addiction: An Enigma among Us. *Neuron*, 16, S. 909-912
- Tabraham, P.A.; Brett, C.M.; Johns, L.C.; Broome, M.R.; Woolley, J.B.; Bramon, E.; Howes, O. ; McGuire, P.K. (2006): Spatial Working Memory Is Impaired in Individuals at High Risk for Psychosis. *Schizophrenia Research*, 86, Suppl. 1, S. S85
- Täschner, K.L. (2005): Cannabis. Biologie, Konsum und Wirkung. Köln:Deutscher Ärzteverlag
- Takahashi, H.; Kato, M.; Takano, H.; Arakawa, R.; Okumura, M.; Otsuka, T.; Kodaka, F.; Hayashi, M.; Okubo, Y.; Ito, H. ; Suhara, T. (2008): Differential Contributions of Prefrontal and Hippocampal Dopamine D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> Receptors in Human Cognitive Functions. *Journal of Neuroscience*, 28, S. 12032 - 12038
- Tan, H.-Y.; Callicott, J.H.; Weinberger, D.R. (2007): Dysfunctional and Compensatory Prefrontal Cortical Systems, Genes and the Pathogenesis of Schizophrenia. *Cerebral Cortex*, 17, S. 171-181
- Tanda, G.; Pontieri, F.E.; DiChiara, G. (1997): Cannabinoid and Heroin Activation of Mesolimbic Dopamine Transmission by a Common  $\mu_1$  Opioid Receptor Mechanism. *Science*, 276, S. 2048 - 2050
- Thacore, V.R.; Shukla, S.R.P. (1976): Cannabis Psychosis and Paranoid Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 33, S. 383-386

- Thier, P. (2006): Die funktionelle Architektur des präfrontalen Kortex. In *Karnath, H.O. & P. Thier (Hrsg.): Neuropsychologie*, Heidelberg: Springer, 2. Auflage, S. 471 - 478
- Thomas, H. (1993): Psychiatric symptoms in cannabis user. *British Journal of Psychiatry*, 163, S. 141-149
- Thomasius, R. (2006): Cannabis und Psychose. Unveröffentlichter Vortrag während des Wissenschaftlichen Abends des Psychiatrischen Zentrums Rickling am 13.9. 2006 in Rickling
- Thomas, H. (1996): A community survey of adverse effects of cannabis use. *Drug and Alcohol Dependence*, 42, S. 201 - 207
- Thompson, M.D.; Gonzalez, N.; Nguyen, T.; Comings, D.E.; George, S.R. ; O'Dowd, B.F. (2000): Serotonin transporter gene polymorphisms in alcohol dependence. *Alcohol*, 22, S. 61-67
- Thornicroft, G. (1990): Cannabis and psychosis. Is there epidemiological evidence for an association? *British Journal of Psychiatry*, 157, S. 25-33
- Tiffany, S.T. (1990): A cognitive model of drug urges and drug-use behavior: role of automatic and nonautomatic processes. *Psychological Review*, 97, S. 147 - 168
- Tipper, S.P. (2001): Does negative priming effect reflect inhibitory mechanism? A review and integration of conflicting views. *Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A*, 54, S. 321-343
- Torrey, E.F. (2002): Studies with individuals with schizophrenia never treated with antipsychotic medications: a review. *Schizophrenia Research*, 58, S. 101-115
- Tsai, G.; Coyle, J.T. (2002): Glutamatergic Mechanisms in Schizophrenia. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 42, S. 165-179
- Tsai, S.J.; Wang, Y.-C.; Hong, C.-J. (2000): Association study of a cannabinoid receptor gene (CNR1) polymorphism and schizophrenia. *Psychiatric Genetics*, 10, S. 149-151
- Tunbridge, E.M.; Harrison, P.J.; Weinberger, D.R. (2006): Catechol-o-methyltransferase, cognition, and psychosis: Val (158)Met and beyond. *Biological Psychiatry*, 60, S. 141-151
- Tyson, P.J.; Laws, K.R.; Roberts, K.H.; Mortimer, A.M. (2005): A Longitudinal Analysis of

Memory in Patients with Schizophrenia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 27, S. 718-734

Ujike, H.; Takaki, M.; Nakata, K.; Tanaka, Y.; Takeda, T.; Kodama, M.; Fujiwara, Y.; Sakai, A. ; Kuroda, S. (2002): CNR1, central cannabinoid receptor gene, associated with susceptibility to hebephrenic schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 7, S. 515-518

Ujike, H.; Morita, Y. (2004): New Perspectives in the Studies on Endocanna-binoid and Cannabis: Cannabinoid Receptor and Schizophrenia. *Journal of Pharmacological Science*, 96, S. 376-381

Ullsperger, M.; von Cramon, D.Y. (2006): Funktionen frontaler Strukturen. In *Karnath, H.O. & P. Thier (Hrsg.): Neuropsychologie*, Heidelberg: Springer, 2. Auflage, S. 479 - 488

Vanderschuren, L.J.M.J.; Kalivas, P.W. (2000): Alterations in dopaminergic and glutamatergic transmission in the induction and expression of behavioral sensitization: a critical review of preclinical studies. *Psychopharmacology*, 151, S. 99-120

van Os, J.; Bak, M.; Bijl, R.V.; Graaf, de, R.; Verdoux, H. (2002): Cannabis Use and Psychosis: A Longitudinal Population-based Study. *American Journal of Epidemiology*, 156, S. 319-327

Veen, N.D.; Selten, J.-P.; van der Tweel, I.; Feller, W.G.; Hoek, H.W. ; Kahn, R.S. (2004): Cannabis Use and Age at Onset of Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 161, S. 501-506

Velligan, D.I.; Bow-Thomas, C.C. (1999): Executive function in schizophrenia. *Seminars of Clinical Neuropsychiatry*, 4, S. 24 - 33

Verdejo-Garcia, A.; Bechara, A. (2009): A somatic marker theory of addiction. *Neuropharmacology*, 56 Suppl 1, S. 48-62

Verdoux, H.; Sorbara, C.G.; Swendsen, J.D.; van Os, J. (2003): Cannabis use and dimensions of psychosis in a nonclinical population of female subjects. *Schizophrenia Research*, 59, S. 77-84

Verrico, C.D.; Jentsch, J.D.; Roth, R.H. (2003): Persistent and anatomically selective reduction in prefrontal cortical dopamine metabolism after repeated, intermittent cannabinoid administration to rats. *Synapse*, 49, S. 61-66



- Verrico, C.D.; Jentsch, J.D.; Roth, R.H.; Taylor, J.R. (2004): Repeated, Intermittent  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol Administration to Rats Impairs Acquisition and Performance of a Test of Visuospatial Divided Attention. *Neuropsychopharmacology*, 29, S. 522-529
- Völlm, B.A.; Taylor, A.N.W.; Richardson, P.; Corcoran, R.; Stirling, J.; McKie, S.; Deakin, J.F.W. ; Elliot, R. (2006): Neuronal correlates of theory of mind and empathy: A functional magnetic resonance imaging study in a nonverbal task. *Neuroimage*, 29, S. 90-98
- Vogeley, K.; Schneider-Axmann, T.; Pfeiffer, U.; Tepest, R.; Bayer, T.A.; Bogerts, B.; Honer, W.G.; Falkai, P. (2000): Disturbed Gyrification of the Prefrontal Region in Male Schizophrenic Patients: A Morphometric Post Mortem Study. *American Journal of Psychiatry*. 157, S.34-39
- Vogeley, K.; Bussfeld, P.; Newen, A.; Herrmann, S.; Happé, F.; Falkai, P.; Maier, W.; Shah, N.J.; Fink, G.R. ; Zilles, K. (2001): Mind Reading: Neural Mechanisms of Theory of Mind and Self-Perspective. *Neuroimage*, 14, S. 170-181
- Volkow, N.D.; Fowler, J.S.; Wolf, A.P.; Hitzemann, R.; Dewey, S.; Bendriem, B.; Alpert, R. ; Hoff, A. (1991): Changes in brain glucose metabolism in cocaine dependence and withdrawal. *American Journal of Psychiatry*, 148, S. 621-626
- Volkow, N.D.; Gillespie, H.; Mullani, N.; Tancredi, L.; Grant, C.; Valentine, A. ; Hollister, L. (1996): Brain glucose metabolism in chronic marijuana users at baseline and during marijuana intoxication. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 67, S. 29-38
- Volkow, N.D.; Fowler, J.S. (2000): Addiction, a Disease of Compulsion and Drive: Involvement of the Orbitofrontal Cortex. *Cerebral Cortex*, 10, S. 318-325
- Volkow, N.D. (2004): Imaging the Addicted Brain: From Molecules to Behavior. *Journal of Nuclear Medicine*, 45, No. 11, S. 13N-24N
- Volkow, N.D.; Fowler, J.S.; Wang, G.-J. (2004): The addicted human brain viewed in the light of imaging studies: brain circuits and treatment strategies. *Neuropharmacology*, 47, Suppl. 1, S. 3-13
- Volz, H.-P.; Gaser, C.; Häger, F.; Rzanny, R.; Mentzel, H.-J. Kreitschmann-Andermahr, I.; Kaiser, W.A. ; Sauer, H. (1997): Brain activation during cognitive stimulation with the Wisconsin Card Sorting Test - a functional MRI study on healthy volunteers and schizophrenics. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 75, S. 145 - 157
- Voß, B.; Thienel, B. (2008): Aufmerksamkeit - Bildgebung. In Kircher, T. & S. Gauggel:

*Neuropsychologie der Schizophrenie*, a.a.O., S. 180-193

- Wagner, M.; Maier, W. (2008): Genetische Aspekte neuropsychologischer Störungen bei schizophrenen Patienten. In Kircher, T. & S. Gauggel: *Neuropsychologie der Schizophrenie*, a.a.O., S.44-57
- Walter, H.; Wolf, R.C. (2002): Von der Hypofrontalität zur dynamischen Dysfunktion. FMRT Studien bei Patienten mit Schizophrenie. *Nervenheilkunde*, 21, S. 392-399
- Walter, H. (2005): fMRT-Studien zu Kognition und Emotion. In Braus, D.F.(Hrsg.): *Schizophrenie*, a.a.O., S. 199 -214
- Wang, G.J.; Volkow, N.D.; Logan, J.; Pappas, N.R.; Wong, C.T.; Zhu, W.; Netusil, N.; Fowler, J.S. (2001): Brain dopamine and obesity. *Lancet*, 357, S. 354-357
- Watanabe, M.; Kodama, T.; Hikosaka, K. (1997): Increase of Extracellular Dopamine in Primate Prefrontal Cortex During a Working Memory Task. *Journal of Neurophysiology*, 78, S. 2795-2798
- Waters, A.J.; Shiffman, S.; Sayette, M.A.; Paty, J.A.; Gwaltney, C.J.; Balabanis, M.H. (2003): Attentional bias predicts outcome in smoking cessation. *Health Psychology*, 22, S. 378-387
- Weickert, T.W.; Goldberg, T.E.; Gold, J.M.; Bigelow, L.B.; Egan, M.F. ; Weinberger, D.R.; (2000): Cognitive Impairments in Patients With Schizophrenia Displaying Preserved and Compromised Intellect. *Archives of General Psychiatry*, 57, S. 907-913
- Weigl, E. (1941): On the psychology of so-called processes of abstraction. *Journal of Abnormal and Social Psychology*, 36, S. 3 - 33
- Weinberger, D.R. (1987): Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 44, S. 660-669
- Weinberger, D.R.; Berman, K.F.; Illowsky, B.P. (1988): Physiological Dysfunction of Dorsolateral Prefrontal Cortex in Schizophrenia. III. A New Cohort and Evidence for a Monoaminergic Mechanism. *Archives of General Psychiatry*, 45, S. 609 - 615
- Weinberger, D.R.; Lipska, B.K. (1995): Cortical maldevelopment, anti-psychotic drugs, and schizophrenia: a search for common ground. *Schizophrenia Research*, 16, S. 87 - 110

- Weinberger, D.R.; Aloia, M.S.; Goldberg, T.E.; Berman, K.F. (2004): The Frontal Lobes and Schizophrenia. *Journal of Neuropsychiatry*, 6, S. 419 - 427
- Weinberger, D.R.; Berman, K.F.; Frith, C. (1996): Prefrontal Function in Schizophrenia: Confounds and Controversies. *Philosophical Transactions of the Royal Society B Biological Sciences*, 351, S. 1495-1503
- Weinberger, D.R. (1997): The biological basis of schizophrenia: new direction. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59, Suppl. 10, S. 22-27
- Weinberger, D.R.; McClure, R.K. (2003): Neurotoxicity, Neuroplasticity, and Magnetic Resonance Imaging Morphometry. What Is Happening to the Schizophrenic Brain. *Archives of General Psychiatry*, 59, S. 553-558
- Weinstein, A.; Brickner, O.; Lerman, H.; Greemland, M.; Bloch, M.; Lester, H.; Chisin, R.; Same, Y.; Mechoulam, R.; Bar-Hamburger, R. Freedman, N.; Even-Sapir, L.E. (2008): A study investigating the acute dose-response effects of 13mg and 17mg  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol on cognitive-motor skills. subjective and autonomic measures in regular users of marijuana. *Journal of Psychopharmacology*, 22, S. 441 - 451
- Weiss, E.M.; Golaszewski, S.; Mottaghy, F.M.; Hofer, A.; Hausmann, A.; Kemmler, G.; Kremser, C.; Brinkhoff, C.; Felber, S.R. Fleischhacker, W. (2003): Brain activation patterns during a selective attention test - a functional MRI study in healthy volunteers and patients with schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 123, S. 1 - 15
- Wetherill, L.; Schuckit, M. A.; Hesselbrock, V.; Xuei, X.; Liang, T.; Dick, D.M.; Kramer, J.; Nurnberger, Jr. J.I.; Tischfield, J.A.; Porjesz, B.; Edenberg, H.J. ; Foroud, T. (2008): Neuropeptide Y Receptor Genes Are Associated With Alcohol Dependence, Alcohol Withdrawal Phenotypes, and Cocaine Dependence. *Alcoholism: Clinical and Experimental research*, 32, S. 2031-2040
- Whitlow, C.T.; Liguori, A.; Livengood, L.B.; Hart, S.L.; Mussat-Whitlow, B.J. Lamborn, C.M.; Laurienti, P.J. ; Porrino, L.J. (2004): Long-term heavy marijuana users make costly decisions on a gambling task. *Drug and Alcohol Dependence*, 76, S. 107-111
- Williamson, P. (2005): Mind, Brain, and Schizophrenia. Oxford University Press
- Wilson, R.I.; Nicoll, R.A. (2001): Endogenous cannabinoids mediate retrograde signaling at hippocampal synapses. *Nature*, 410, S. 588-592
- Wimmer, H.; Perner, J. (1983): Beliefs about beliefs: representation and constraining function of

false beliefs in young children's understanding of deception. *Cognition*, 13, S. 103 - 128

Winterer, G.; Egan, M.F.; Raedler, T.; Sanchez, C.; Jones, D.W.; Coppola, R.; Weinberger, D.R. (2003): P300 and Genetic Risk for Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 60, S. 1158-1167

Wise, R.A. (1980): The dopamine synapse and the notion of 'pleasure centers' in the brain. *Trends of Neuroscience*, 3, S. 91-95

Witte, E.A.; Marocco, R.T. (1997): Alteration of brain noradrenergic activity in rhesus monkeys affects the alerting component of covert orienting. *Psychopharmacology*, 132, S. 315-323

Wobrock, T. (2009): Cannabismisbrauch und Schizophrenie - eine komplexe Wechselbeziehung. *Suchtmedizin*, 11, S. 85 - 86

Wolf, R.C.; Vasic, N.; Walter, H. (2006): Das Arbeitsgedächtniskonzept in der Schizophrenie: Überblick und Ausblick. *Fortschritte der Neurologie und Psychiatrie*, 74, S. 449-468

Wolf, R.C., ; Walter, H. (2008): Arbeitsgedächtnis – Psychologie. In Kircher, T. & S. Gauggel, S.: *Neuropsychologie der Schizophrenie*, a.a.O., S. 231-251

Wolthaus, J.E.D.; Dingemans, P.M.A.J.; Schene, A.H.; Linszen, D.H.; Knegtering, H.; Holthausen, E.A.E.; Cahn, W.; Hijman, R. (2000): Component structure of the Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS) in patients with recent-onset schizophrenia and spectrum disorders. *Psychopharmacology*, 150, S. 399 - 403

Wright, I.C.; Rabe-Hesketh, S.; Woodruff, P.W.R.; David, A.S.; Murray, R.M.; Bullmoor, E.T. (2000): Metaanalysis of Regional Brain Volumes in Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 157, S. 16-25.

Yücel, M.; Pantelis, C.; Stuart, G.W.; Wood, S.J.; Maruff, P.; Velakoulis, D.; Pipingas, A.; Crowe, S.F.; Tochon-Danguy, H.J. Egan, G.F. (2002): Anterior Cingulate Activation during Stroop Task Performance: A PET to MRI Coregistration Study of Individual Patients With Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 159, S. 251 - 254

Zalewski, C.; Johnson-Selfridge, M.T.; Ohriner, S.; Zarella, K. ; Seltzer, J.C. (1998): A Review of Neuropsychological Differences Between Paranoid and Nonparanoid Schizophrenia Patients. *Schizophrenia Bulletin*, 24, S. 127-145

- Zalla, T.; Joyce, C.; Szöke, A.; Schürhoff, F.; Pillon, B.; Komano, O.; Perez-Diaz, F.; Bellivier, F.; Alter, C.; Dubois, B.; Rouillon, F.; Houde, O. ; Leboyer, M. (2004): Executive dysfunctions as potential markers of familial vulnerability to bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Research*, 121, S. 207 - 217
- Zammit, S.; Allebeck, P.; Andreasson, S.; Lundberg, I. ; Lewis, G. (2002): Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969:historical cohort study. *BMJ*, 325, S. 1199-1201
- Zammit, S.; Spurlock, G.; Williams, H.; Norton, N.; Williams, N.; O'Donovan, M.C.; Owen, M.J. (2007): Genotype effects of CHRNA7, CNR1 und COMT in schizophrenia: interactions with tobacco and cannabis use. *British Journal of Psychiatry*, 191, S. 402-407
- Zihl, J.; Grön, G.; Brunbauer, A. (1998): Cognitive deficits in schizophrenia and affective disorders: evidence for a final common pathway disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 97, S. 351 - 357
- Zimmermann, P.; Fimm, B. (2006): TAP - Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung. Herzogenrath: Vera Fimm, Psychologische Testsysteme by Psytest
- Zuffante, P.; Leonard, C.M.; Kuldau, J.M.; Bauer, R.M.; Doty, E.G.; Bilder, R.M. (2001): Working memory deficits in schizophrenia are not necessarily specific or associated with MRI-based estimates of area 46. *Psychiatry Research*, 108, S. 187-209



## 12 Anhang

1. WCST Protokollbogen
2. CUDIT-Bogen
3. SWNK-Bogen
4. Aufklärungsbogen
5. Einverständniserklärung
6. Halbstrukturiertes Interview zum Ausschluss psychischer oder Suchtstörungen bei den Kontrollprobanden

1. WCST Protokollbogen

**CATEGORY SEQUENCE: C F N C F N**

___ 1. C F N O	___ 17. C F N O	___ 33. C F N O	___ 49. C F N O
___ 2. C F N O	___ 18. C F N O	___ 34. C F N O	___ 50. C F N O
___ 3. C F N O	___ 19. C F N O	___ 35. C F N O	___ 51. C F N O
___ 4. C F N O	___ 20. C F N O	___ 36. C F N O	___ 52. C F N O
___ 5. C F N O	___ 21. C F N O	___ 37. C F N O	___ 53. C F N O
___ 6. C F N O	___ 22. C F N O	___ 38. C F N O	___ 54. C F N O
___ 7. C F N O	___ 23. C F N O	___ 39. C F N O	___ 55. C F N O
___ 8. C F N O	___ 24. C F N O	___ 40. C F N O	___ 56. C F N O
___ 9. C F N O	___ 25. C F N O	___ 41. C F N O	___ 57. C F N O
___ 10. C F N O	___ 26. C F N O	___ 42. C F N O	___ 58. C F N O
___ 11. C F N O	___ 27. C F N O	___ 43. C F N O	___ 59. C F N O
___ 12. C F N O	___ 28. C F N O	___ 44. C F N O	___ 60. C F N O
___ 13. C F N O	___ 29. C F N O	___ 45. C F N O	___ 61. C F N O
___ 14. C F N O	___ 30. C F N O	___ 46. C F N O	___ 62. C F N O
___ 15. C F N O	___ 31. C F N O	___ 47. C F N O	___ 63. C F N O
___ 16. C F N O	___ 32. C F N O	___ 48. C F N O	___ 64. C F N O

## 2. CUDIT-Bogen (Seite 1)

**1. Wie häufig haben Sie in den letzten 6 Monaten Cannabis konsumiert?**

- ☐<sub>1</sub> Nie
- ☐<sub>2</sub> 1 mal im Monat oder seltener
- ☐<sub>3</sub> 2- bis 4-mal im Monat
- ☐<sub>4</sub> 2- bis 3-mal die Woche
- ☐<sub>5</sub> 4-mal die Woche oder häufiger
- ☐<sub>6</sub> Keine Angabe

**2. An einem typischen Tag, wo sie Cannabis nehmen, wie viele Stunden sind Sie dann bekifft?**

INT: bekifft = „stoned“ oder „high“

- ☐<sub>1</sub> 1-2 Stunden
- ☐<sub>2</sub> 3 oder 4 Stunden
- ☐<sub>3</sub> 5 oder 6 Stunden
- ☐<sub>4</sub> 7 oder 9 Stunden
- ☐<sub>5</sub> 10 Stunden oder mehr
- ☐<sub>6</sub> Weiss nicht
- ☐<sub>7</sub> Keine Angabe

**3. Wie häufig sind Sie mindestens 6 Stunden lang bekifft gewesen?**

INT: bekifft = „stoned“ oder „high“

- ☐<sub>1</sub> Nie
- ☐<sub>2</sub> Seltener als monatlich
- ☐<sub>3</sub> Monatlich
- ☐<sub>4</sub> Wöchentlich
- ☐<sub>5</sub> Täglich oder fast täglich
- ☐<sub>6</sub> Weiss nicht
- ☐<sub>9</sub> Keine Angabe

**4. Wie häufig in den letzten 6 Monaten hatten Sie den Eindruck gehabt, mit dem Cannabisgebrauch nicht mehr aufhören zu können?**

- ☐<sub>1</sub> Nie
- ☐<sub>2</sub> Seltener als monatlich
- ☐<sub>3</sub> Monatlich
- ☐<sub>4</sub> Wöchentlich
- ☐<sub>5</sub> Täglich oder fast täglich
- ☐<sub>6</sub> Weiss nicht
- ☐<sub>9</sub> Keine Angabe

**5. Wie häufig sind Sie in den letzten 6 Monaten wegen des Cannabisgebrauches nicht fähig gewesen, das zu machen, was normalerweise von Ihnen erwartet wird?**

- ☐<sub>1</sub> Nie
- ☐<sub>2</sub> Seltener als monatlich
- ☐<sub>3</sub> Monatlich
- ☐<sub>4</sub> Wöchentlich
- ☐<sub>5</sub> Täglich oder fast täglich
- ☐<sub>6</sub> Weiss nicht
- ☐<sub>9</sub> Keine Angabe



## 2. CUDIT-Bogen (Seite 2)

**6. Wie häufig haben Sie in den letzten 6 Monaten am Morgen Cannabis genommen, um nach starkem Cannabisgebrauch am Vorabend wieder in Schwung zu kommen?**

- ☐<sub>1</sub> Nie
- ☐<sub>2</sub> Seltener als monatlich
- ☐<sub>3</sub> Monatlich
- ☐<sub>4</sub> Wöchentlich
- ☐<sub>5</sub> Täglich oder fast täglich
- ☐<sub>6</sub> Weiss nicht
- ☐<sub>9</sub> Keine Angabe

**7. Wie häufig haben Sie in den letzten 6 Monaten Schuldgefühle oder Gewissensbisse gehabt wegen Ihrem Cannabisgebrauch?**

- ☐<sub>1</sub> Nie
- ☐<sub>2</sub> Seltener als monatlich
- ☐<sub>3</sub> Monatlich
- ☐<sub>4</sub> Wöchentlich
- ☐<sub>5</sub> Täglich oder fast täglich
- ☐<sub>6</sub> Weiss nicht
- ☐<sub>9</sub> Keine Angabe

**8. Wie häufig hatten Sie in den letzten 6 Monaten wegen Ihrem Cannabisgebrauch Probleme gehabt, sich zu erinnern oder zu konzentrieren?**

- ☐<sub>1</sub> Nie
- ☐<sub>2</sub> Seltener als monatlich
- ☐<sub>3</sub> Monatlich
- ☐<sub>4</sub> Wöchentlich
- ☐<sub>5</sub> Täglich oder fast täglich
- ☐<sub>6</sub> Weiss nicht
- ☐<sub>9</sub> Keine Angabe

**9. Sind in den letzten 6 Monaten Sie oder jemand anders im Zusammenhang mit Ihrem Cannabisgebrauch körperlich verletzt worden?**

- ☐<sub>1</sub> Ja
- ☐<sub>2</sub> Nein
- ☐<sub>9</sub> Keine Angabe

**10. Hat in den letzten 6 Monaten ein Verwandter, ein Freund oder ein Arzt Bedenken wegen Ihrem Cannabisgebrauch geäussert oder Ihnen angeraten, den Gebrauch einzuschränken?**

- ☐<sub>1</sub> Ja
- ☐<sub>2</sub> Nein
- ☐<sub>9</sub> Keine Angabe





## 4. Aufklärungsbogen (Seite 1)

<b>PSYCHIATRISCHES ZENTRUM PSYCHIATRISCHES KRANKENHAUS RICKLING</b>	<b>LANDESVEREIN FÜR INNERE MISSION IN SCHLESWIG-HOLSTEIN</b>	
Psychiatrisches Krankenhaus Rickling · Der leitende Chefarzt Dalderer Straße 2 · 24635 Rickling	<b>DER LEITENDE CHEFARZT</b> Telefon (04328) 18-0 Durchwahl Telefax (04328) 18-369 info@psh-rickling.de www.psh-rickling.de 11.10.08/RLack/wk	

**Studie zum Thema „Cannabis und Psychose“**

**Informationsbogen**

Sehr geehrte Dame, sehr geehrter Herr,

zunächst einmal herzlichen Dank für Ihr Interesse an unserem Projekt. Bevor Sie sich entscheiden, ob Sie teilnehmen möchten, erhalten Sie einige Informationen über Hintergrund und Ablauf der Studie.

Thema des Projekts ist die Frage, wie sich Menschen mit einer doppelten Problematik aus Cannabiskonsum und psychotischem Erleben von Menschen unterscheiden, die nur unter einer der beiden Schwierigkeiten leiden. Daher untersuchen wir Menschen mit und ohne Cannabiskonsum sowie mit und ohne psychotische Symptome. Wir wollen die neu gewonnenen Erkenntnisse langfristig dazu nutzen, unseren Patientinnen und Patienten ein spezielles verbessertes Therapieangebot zu machen. Mit Ihrer Teilnahme an der Studie können Sie uns bei dieser wichtigen Aufgabe unterstützen.

Zu diesem Zweck möchten wir Ihnen gerne einige Aufgaben vorlegen, in denen es um Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Entscheidungs- und Lernverhalten geht. Ein Großteil der Aufgaben wird am Computer durchgeführt. Die Aufgaben werden Ihnen in zwei getrennten Teilen an zwei aufeinander folgenden Tagen dargeboten: jede Sitzung dauert etwa 1.5 Stunden. Die einzelnen Teilaufgaben werden Ihnen vom Untersuchungsleiter / von der Untersuchungsleiterin ausführlich erklärt; zwischendurch gibt es die Möglichkeit, Pausen zu machen. Um die Daten, die wir in dieser Studie sammeln, zu einem späteren Zeitpunkt noch einmal zu überprüfen, möchten wir zu allen Teilnehmerinnen und Teilnehmern etwa in einem halben Jahr erneut Kontakt aufnehmen und um eine kurze Befragung am Telefon bzw. eine erneute Untersuchung bitten.

Psychiatrisches Zentrum Psychiatrisches Krankenhaus Rickling am Inderslebenfeld Rehabilitations- und Pflegebereich Psychiatrische Tagesklinik Katernheide Ambulanz und Tagesklinik psychiatrische Versorgung im Kreis Segeberg Komplementäre Einrichtungen	Familien- Friedhofen-Schulden Ambulanz und Telefonambulanz Suchtambulanz im Kreis Segeberg Plan, Planung und Dokumentation Interdisziplinäre Zusammenarbeit	Einrichtungen der inneren Mission in Rickling, Neumünster, Rendsburg, Rastdorf bei Ritz und Wismar Einrichtungen der Behindertenhilfe in Jönköping, Malmö, Hamburg, Katernheide, Wismar, Rickling, Kreis Segeberg und Heroldsberg	Zentrum für Datenverarbeitung (DLT 210-002 11) Kreis 10073 Katernheide 40 (DLT 210-002 06) Kreis 53841 2-A Katernheide 40 (DLT 210-002 14) Kreis 8200999
---	--	---	--

## 4. Aufklärungsbogen (Seite 2)

Die Teilnahme an der gesamten Studie ist freiwillig. Sie dürfen sich jederzeit gegen eine Teilnahme entscheiden und die Studie zu jedem Zeitpunkt ohne Angabe von Gründen abbrechen. Wenn Sie sich gegen eine Teilnahme entscheiden, hat dies für Sie keine negativen Konsequenzen und keinen Einfluss auf Ihre weitere Behandlung.


Auch das Einverständnis damit, dass wir nach einem halben Jahr erneut mit Ihnen in Kontakt treten dürfen, ist vollkommen freiwillig. Falls Sie sich dafür entscheiden sollten, können Sie Ihre Bereitschaft auch zu einem späteren Zeitpunkt ohne Angaben von Gründen zurückziehen.

Ihre Angaben werden streng vertraulich nach den Grundsätzen des Datenschutzes behandelt. Es findet keine personenbezogene Auswertung statt. Ihre Daten werden anonymisiert, so dass ein Rückschluss auf Ihre Person nicht möglich ist. Die Daten dienen ausschließlich der wissenschaftlichen Forschung.

Wenn Sie noch Fragen zur Studie haben, können Sie diese gerne mit dem Untersuchungsleiter/ der Untersuchungsleiterin besprechen.

Wenn Sie mit der Teilnahme an der Studie einverstanden sind, unterschreiben Sie bitte die beiliegende Einverständniserklärung.

## 5. Einverständniserklärung

<p><b>PSYCHIATRISCHES ZENTRUM PSYCHIATRISCHES KRANKENHAUS RICKLING</b></p>	<p><b>LANDESVEREIN FÜR INNERE MISSION IN SCHLESWIG-HOLSTEIN</b></p>	
<p>Psychiatrisches Krankenhaus Rickling - Der leitende Chefarzt Daidorfer Straße 2 · 24635 Rickling</p>	<p><b>DER LEITENDE CHEFARZT</b> Telefon (0 43 28) 18-0 Durchwahl Telefax (0 43 28) 18-369 info@pkrh-rickling.de www.pkrh-rickling.de Rickling, den</p>	
<p><b><u>Klinische Studie „Cannabis und Psychose“</u></b></p>		
<p><b>Einverständniserklärung</b></p>		
<p>Ich bin über Inhalt und Ablauf der klinischen Studie „Cannabis und Psychose“ aufgeklärt worden und hatte ausreichend Gelegenheit Fragen zu stellen. Eine Kopie des Ausklärungsbogens und dieser Einverständniserklärung habe ich erhalten.</p>		
<p>Ich bin darüber informiert worden, dass meine Teilnahme freiwillig ist und dass ich meine Einwilligung zur Teilnahme jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne negative Konsequenzen zurückziehen kann. Ich bin darüber informiert worden, dass meine Entscheidung für oder gegen die Teilnahme an dieser Studie keinen Einfluss auf meine Behandlung hat.</p>		
<p>Ich bin mit der Teilnahme an der klinischen Studie „Cannabis und Psychose“ einverstanden.</p>		
<p>Ich bin darüber informiert worden, dass meine Daten streng vertraulich nach den Grundsätzen des Datenschutzes behandelt werden und dass keine personenbezogene Auswertung der Daten stattfindet. Meine Daten werden anonymisiert und ausschließlich für die wissenschaftliche Forschung verwendet.</p>		
<p>Ich bin mit der anonymisierten Verwendung meiner Daten für wissenschaftliche Zwecke einverstanden.</p>		
<p>Ich bin damit <input type="checkbox"/> einverstanden <input type="checkbox"/> nicht einverstanden (bitte ankreuzen)</p>		
<p>dass Sie sich in einem halben Jahr noch einmal bei mir melden, um mich um eine telefonische Befragung oder um eine erneute Untersuchung zu bitten.</p>		
<p>Ort: _____</p>		
<p>Datum: _____</p>		
<p>Vorname / Nachname Teilnehmer(in) (bitte leserlich): _____</p>		
<p>Unterschrift Teilnehmer(in): _____</p>		
<p>Vorname / Nachname Untersuchungsleiter (bitte leserlich): _____</p>		
<p>Unterschrift Untersuchungsleiter: _____</p>		
<p><small>Psychiatrisches Zentrum Psychiatrisches Krankenhaus Rickling mit Innere Mission Rehabilitations- und Pflegebereich Psychiatrische Spezialklinik Eukalypten, Ambulanz und Teilstationäre psychiatrische Versorgung im Kreis Sigmaringen, Komplementäres Einrichtungen</small></p>	<p><small>Psychiatrie Freudenstein-Rohlfen Ambulanz und Teilstationäre Suchtambulanz im Kreis Sigmaringen, Pflanz, Pflanzberg und Ostholstein Freudenstein-Rohlfen, Rickling</small></p>	<p><small>Einrichtungen der Abteilung in Rickling, Neumünster, Bordesholm, Katholische bei Pflanz und Mühlenberg Einrichtungen der Abteilung in Aukrug, Mönster, Herber, Katenhagen, Walden, Sigmaringen, Ost Sigmaringen und Herber - Uckeritz</small></p>
<p><small>Berlin Ev. Diakonieverbund e.V. e.V. 030 240 802 111, 030 240 802 112 030 240 802 113, 030 240 802 114 Volksbank Raasdorf e.V. 030 240 802 115, 030 240 802 116</small></p>		



6 .      Halbstrukturiertes Interview zum Ausschluss psychischer oder Suchtstörungen bei den Kontrollprobanden (Seite 1)

**APPENDIX 1**

**1 Screening hinsichtlich psychopathologischer Befunde**

1.1 Haben Sie wegen psychischer Probleme schon einmal einen...

...Arzt aufgesucht?

...Neurologen/ Psychiater aufgesucht?

...Psychologen aufgesucht?

...Therapeuten aufgesucht?

...Heilpraktiker aufgesucht?

Wenn ja, weswegen?

1.2 Haben Sie wegen einer Erkrankung/Verletzung des Nervensystems oder Gehirns schon einmal einen...

...Arzt aufgesucht?

...Neurologen/ Psychiater aufgesucht?

...Psychologen aufgesucht?

...Therapeuten aufgesucht?

...Heilpraktiker aufgesucht?

Wenn ja, weswegen?

1.3 Haben Sie schon einmal über längere Zeit Psychopharmaka eingenommen?  
(Wie z.B. Medikamente gegen Schlaf-, Angst- oder Stimmungsstörungen?)

Wenn ja was/ wogegen?

**2 Screening hinsichtlich Substanzgebrauch**

2.1 Trinken Sie Alkohol oder nehmen Sie Medikamente oder Drogen um ihre Stimmung zu beeinflussen oder sich aufzuputschen?

Im letzten Jahr: Wenn ja, was und wie oft?

Früher: Wenn ja, was und wie oft?

2.2 Hat Ihr wiederholter Substanzkonsum zum Versagen bei der Erfüllung wichtiger Verpflichtungen, wie in der Schule, bei der Arbeit oder zu Hause geführt?

Im letzten Jahr:

Früher:

6. Halbstrukturiertes Interview zum Ausschluss psychischer oder Suchtstörungen bei den Kontrollprobanden (Seite 2)

2.3 Haben Sie die Substanz wiederholt in Situationen konsumiert, in der dies zu einer körperlichen Gefährdung führen hätte können? (Wie etwa am Steuer oder im Umgang mit gefährlichen Maschinen)

Im letzten Jahr:                      Früher:

2.4 Haben Sie wiederkehrende Probleme mit dem Gesetz im Zusammenhang mit Ihrem Substanzkonsum gehabt?

Im letzten Jahr:                      Früher:

2.5 Haben Sie die Substanz konsumiert trotz wiederholter sozialer oder zwischenmenschlicher Probleme, die dadurch verursacht oder verstärkt wurden?

Im letzten Jahr:                      Früher:

## Lebenslauf von Jean Hermanns

Jean Hermanns

geb. am 19.5.1959

Nationalität deutsch

Familienstand verheiratet

1959	geboren in Cuxhaven
1965 - 1968	Grundschule in Stade
1968 - 1977	Gymnasium Athenaeum Stade Abschluss: Abitur
1977 - 1978	Zivildienst in DRK-Behindertenwerkstatt Stade
1978 - 1982	Studium der Sozialpädagogik an der Fachhochschule Kiel Abschluss: Diplom
1980 - 1989	Studium der Psychologie an der Christian-Albrechts-Universität Kiel mit dem Nebenfach Psychopathologie Abschluss: Diplom
1989 - dato	Tätigkeit als Diplom-Psychologe im Psychiatrischen Krankenhaus Rickling
1999	Approbation als Psychologischer Psychotherapeut (nach Inkrafttreten des Psychotherapeutengesetzes)

## Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig angefertigt und nur die von mir angegebenen Hilfsmittel und Quellen verwendet habe. Frühere Promotionsversuche hat es nicht gegeben und die Arbeit hat nicht an anderer Stelle zur Prüfung vorgelegen oder ist veröffentlicht worden.

Kiel, den 5.7. 2010

.....  
(Jean Hermanns)